STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
JAN 18 1924

OVER RETENTIE VAN STIKSTOFHOUDENDE PRODUCTEN EN HUNNE ONDERLINGE VERHOUDING IN HET BLOEDSERUM

door

F. G. J. DUBOIS

OVER RETENTIE VAN STIKSTOFHOUDENDE PRODUCTEN EN HUNNE ONDERLINGE VERHOUDING IN HET BLOEDSERUM

Lane Medical Library

OVER RETENTIE VAN STIKSTOF-HOUDENDE PRODUCTEN EN HUNNE ONDERLINGE VERHOUDING IN HET BLOEDSERUM

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS, DR. P. ZEEMAN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP DINSDAG 5 JUNI, 4 UUR

DOOR

FRANÇOIS GUILLAUME JOSEPH DUBOIS
ARTS TE AMSTERDAM, GEBOREN TE VENLO

H. J. PARIS
V/H FIRMA A. H. KRUYT
AMSTERDAM

1923

AAN MIJNE VROUW

Bij de voltooiïng van dit proefschrift, maak ik gaarne van de gelegenheid gebruik om U Hoogleeraren der medische en natuurphilosophische faculteiten der Amsterdamsche Universiteit hier openlijk dank te brengen voor het van U genoten onderwijs.

Met weemoed herdenk ik mijn overleden leermeesters de professoren PEL, TREUB en WERTHEIM SALOMONSON. Ik beschouw het als een voorrecht, dat ik tot hunne leerlingen heb mogen behooren. Hun persoon en hun wetenschap hebben een diepen indruk op mij gemaakt. Met grooten eerbied en dank zal ik steeds hunne lessen herdenken.

Hooggeleerde SNAPPER, hooggeachte Promotor, dat ik het voorrecht mocht hebben onder uwe leiding op uw laboratorium dit proefschrift uit te werken, waardeer ik zeer. Uw juist inzicht naast uw scherpe kritiek en helder oordeel, gaven mij dikwijls steun en leiding bij dit onderzoek. Uw vriendschappelijken omgang en uwe hulp ook buiten het laboratorium stel ik op hoogen prijs.

Hooggeleerde LAQUEUR, gaarne betuig ik U mijn erkentelijkheid voor de hulp die gij mij verleendet bij den aanvang van dit onderzoek, om mij wegwijs te maken in de verschillende onderzoekmethoden.

Zeergeleerde GRÜNBAUM en TERWEN, U beiden dank ik hartelijk voor de bereidwillige hulpvaardigheid die gij mij, naast groote belangstelling voor mijn werk, steeds getoond hebt.

Zeergeleerde DELPRAT, gaarne betuig ik U hier mijn dank voor de vriendschappelijke hulp bij het nazien van mijn proefschrift.

Ten slotte dank aan allen die mij op eenigerlei wijze behulpzaam zijn geweest bij mijn werk.

INHOUD.

Blz.

HOOFDSTUK I.
Inleidend Overzicht 1

HOOFDSTUK II.
Methodiek 13
A. Reststikstofbepaling 13
1. Macro KJELDAHL-bepaling 14
2. Micro KJELDAHL-bepaling 16
B. Ureumbepaling 18
1. Broomloogmethode 18
2. Xanthydrolmethode 23
3. Microxanthydrolbepaling 31
C. Indicanbepaling 32

HOOFDSTUK III.
Over de verhouding van de uitkomsten van de broomloogmethode en de xanthydrolmethode 34
Conclusies 43

HOOFDSTUK IV.
Over de absolute waarden van de verschillende producten der stikstofretentie in het serum bij verschillende ziekten 45
Conclusies 61

HOOFDSTUK V.
Over de verhouding van de verschillende producten der stikstofretentie in het serum bij verschillende ziekten 63
Conclusies 81

LITERATUUR 82

HOOFDSTUK I.

Inleidend Overzicht.

Het sombere ziektebeeld der toxische uraemie, met haar onbekende oorzaak, haar veelvoudige symptomen, haar dikwijls moeilijke prognose en gebrekkige therapie heeft aan velen stof gegeven tot onderzoek.

Het lag voor de hand, waar men bij dit ziektebeeld retentie van stikstofproducten in het bloedserum vond, dat men meende deze aansprakelijk te moeten stellen voor de vergiftigingsverschijnselen. De vraag deed zich voor, of één bepaalde stikstofverbinding of een combinatie van stikstofproducten de ziekteverschijnselen deed ontstaan.

Men heeft achtereenvolgens verschillende stikstofverbindingen gemeend als oorzaak te moeten beschouwen. Vooreerst het ureum, dan de reststikstof in haar geheel, verder de niet-ureumstikstof, het indican, het kreatinin, de aminozuren, het acidum uricum, de kalizouten enz.

Ter meerdere duidelijkheid wil ik nog even vermelden, wat men onder reststikstof en niet-ureumstikstof verstaat.

De reststikstof, of R.N. is de stikstof, die in het bloedserum aanwezig is, nadat het serum onteiwit is.

De niet-ureumstikstof of niet-$\overset{+}{U}$.N. is de reststikstof, verminderd met de stikstof uit het ureum.

Het ureum.

Gaan wij nu na, wat de opvattingen zijn geweest, sinds men is gaan zoeken naar de oorzaak der uraemische verschijnselen, dan moeten wij teruggaan tot de oudste theorie, van Wilson die veronderstelde, dat het ureum verantwoordelijk was voor het ontstaan der toxische uraemie, daar het ureum bij vele gevallen van stikstofretentie in veel grootere mate teruggehouden werd,

dan alle andere bekende stikstofhoudende bestanddeelen, die normaal in de urine voorkomen. Volgens de mededeelingen van verscheidene onderzoekers echter was de hoeveelheid, waarin het ureum in het bloedserum wordt aangetroffen niet toxisch.

Door dierproeven vond BOUCHARD dat het ureum eerst aanleiding tot vergiftigingsverschijnselen gaf in enorm hooge dosen, die de osmotische verhoudingen stoorden. Voor dieren bedroeg deze hoeveelheid 5,5 à 6,3 gram per K.G. lichaamsgewicht, een hoeveelheid, die zooals wij nu weten, bij de uraemien slechts bij uitzondering in het bloedserum en de weefsels wordt aangetroffen.

BOUCHARD zegt, dat er niet veel stoffen zijn die zoo weinig giftig zijn als ureum. Hij meent, dat ureum integendeel nuttig is door zijn diuretische werking. Deze invloed blijft echter uit, wanneer de nieren ziek zijn.

GREHANT, QUINQUAUD en later WEILL bevestigden dat ongeveer 6 gr. ureum per K.G. dier de doodelijke dosis was. Zij spoten het ureum subcutaan in. WEILL merkte daarbij op, dat het experiment slechts gelukte, indien men de diuretische werking van het ureum vermeed, door het dier vooraf het chloor te onttrekken met een zoutarm dieet.

Op grond van dierproeven nam WEILL aan, dat ureum slechts bij aanwezigheid van NaCl diuretisch werkte.

Bij de dieren, die stierven vond WEILL vóór den dood 5,6—6 gr. ureum per Liter bloed; bij menschen met ureumretentie hebben de verschillende onderzoekers als maximum waarde ook 5 à 7 gr. ureum per Liter bloed gevonden. Deze overeenstemming maakt waarschijnlijk, dat het organisme op den duur niet meer dan ± 5 gr. ureum per Liter bloed kan herbergen.

De *School van Widal* (WEILL) komt tot de voorzichtige gevolgtrekking, dat, zonder te willen ontkennen dat bepaalde stikstofhoudende stofwisselingsproducten (b.v. de polypeptiden) een rol spelen bij het ontstaan der uraemische verschijnselen, men toch niet gerechtigd is, ook aan het overmatig teruggehouden ureum, elke beteekenis in deze richting te ontzeggen.

Ook voor de prognose heeft WIDAL gemeend houvast te hebben aan de concentratie ureum in het bloedserum. Met JAVAL komt hij

tot de conclusie, dat, indien de ureumwaarde schommelt tusschen 0,5 en 1 gr. per Liter, de prognose niet direct infaust is. Tusschen 1 en 2 gr. per Liter is de levensduur zelden langer dan een jaar. Tusschen 2 en 3 gr. per Liter sterft de patiënt na enkele maanden of weken. Waarden boven 3 gr. vinden zij slechts in de uiterste stadia en doen den dood in een zeer kort tijdsverloop verwachten.

Uit de dierproeven van OERTEL en VOIT, die door Fransche onderzoekers bevestigd werden, bleek verder, dat men door vergiftiging met zuiver ureum in giften, die overeenkomen met de ureumconcentratie, die bij menschen met retentie gevonden worden, het klinische beeld der uraemie kon verkrijgen. 't Is de vraag of wij hier te doen hebben met een specifieke giftige werking of dat het hier een kwestie is van overschrijden van de bovengrens van den osmotischen druk, waardoor de levensvoorwaarden van de lichaamscellen ernstig worden beïnvloed. Op deze opvatting berust de „osmotische theorie" over de uraemie van KORANYI, welke vooral door LINDEMANN wordt verdedigd. Door hen wordt de verklaring der uraemie teruggebracht tot physische processen en niet als een specifiek chemische vergiftiging beschouwd.

P. VON MONAKOW heeft echter bij een patiënte met een secundaire schrompelnier met gestoorde ureumuitscheiding, den ureumspiegel kunstmatig kunnen opvoeren door per os groote giften ureum te geven. Er werden daarbij waarden bereikt, zooals men ze slechts bij zeer zware uraemiën pleegt te vinden.

Desondanks kon geen verandering in den algemeenen toestand worden vastgesteld. De patiënte was vroolijk en vergenoegd en had toen geen enkel uraemisch verschijnsel. VON MONAKOW meende hieruit te mogen besluiten, dat het ureum niet de oorzaak der uraemie was.

F. VOLHARD is van meening, dat de ureumretentie de wezenlijke en noodzakelijke voorwaarde en hoogstwaarschijnlijk ook de oorzaak van de echte uraemie is. Hij sluit de mogelijkheid niet uit, dat enkele symptomen op andere gronden berusten. Dat de dood intreedt voor dat de doodelijke graad van ureum-retentie is bereikt, pleit volgens VOLHARD niet tegen de opvatting dat de uraemische verschijnselen de gevolgen van de ureumretentie zijn. Het bewijst

alleen, dat de directe doodsoorzaak niet steeds dezelfde is. In den regel beslist de toestand van het hart over het lot der nierpatiënten, doordat een hart insufficiëntie den dood veroorzaakt, voordat de doodelijke ureum-concentratie is bereikt.

VOLHARD geeft toe, dat er slechts een gebrekkig parallelisme bestaat tusschen den graad van de ureum-retentie en het levensgevaar van den patiënt en dat er verder een wanverhouding is tusschen de hoogte van den ureumspiegel en den ernst der klinische verschijnselen, in zoover dat deze alarmeerende symptomen bij de acute uraemiën eerst bij hoogere ureumwaarden optreden dan bij de chronische.

Het is mogelijk, dat de vochtretentie en de stoornis in de algemeene circulatie daarin een rol spelen.

Verder merkt VOLHARD op, dat de tolerantie tegenover ureum niet onafhankelijk is van de leverfunctie. Hij heeft tenminste meermalen waargenomen, dat patiënten met levercirrhose en ascites door matige dosen ureum, die hij als diureticum gaf, verwardheid en somnolentie kregen, die 24 uur konden duren.

Uit dit korte overzicht over de verschillende opvattingen over het ureum in zijn betrekking tot de toxische uraemie blijkt wel hoe verward en met elkaar in tegenspraak deze meeningen zijn.

De reststikstof.

Men heeft ook de reststikstof in haar geheel nagegaan in verhouding tot de klinische verschijnselen. 't Zijn vooral H. STRAUSZ, WIDAL, VOLHARD, e.a. geweest, die op dit gebied veel hebben gewerkt.

H. STRAUSZ vond bij de uraemie meestal een verhooging van de reststikstof. Op grond van zijn onderzoekingen gelooft hij, dat de uraemie werkelijk een vergiftiging is, die vooral door organische moleculen veroorzaakt wordt. De grens van de individueele tolerantie voor de giftige stoffen wordt overschreden en zoodoende treden nu deze, dan gene verschijnselen op den voorgrond al naar mate een of andere giftige stof overweegt of de tolerantie ten opzichte van een dezer stoffen geringer is.

STRAUSZ meent dan ook, dat het niet één stof is, die de uraemie veroorzaakt, maar dat het vooral de gezamenlijke producten van de

eiwitstofwisseling zijn, die aansprakelijk gesteld moeten worden.

STRAUSZ meent verder uit de verhooging van de reststikstof iets te kunnen besluiten omtrent den ernst van het ziektegeval. Hij deelt de verhoogingen van de R.N. in 3 groepen. Als normaal neemt hij 20—40 m.gr. % R.N. (d.i. per 100 cM^3 serum).

De verhooging tot 80 m.gr. %, het dubbele van het normale, noemt hij licht; zij geeft een absolute of relatieve vermindering van de nierwerkzaamheid aan, maar geen ernstig defect. Een middelmatige verhooging n.l. tot het drievoudige van het normale (dus ongeveer 120 m.gr. %) geeft een ernstige, maar niet steeds gevaarlijke graad van nierinsufficiëntie aan. Een sterke verhooging, n.l. boven 120 m.gr. % noemt hij zeer ernstig, maar toch nog niet altijd direct levensgevaarlijk.

Hoe hooger de stijging, des te ernstiger, vooral indien de stijging snel tot stand komt.

Er zijn vele factoren, die invloed op deze waarden uitoefenen. Vooreerst of men met acute of chronische processen te doen heeft.

Bij de acute processen kunnen zeer hooge waarden weer terugkeeren tot het normale, terwijl bij de chronische processen met een hoeveelheid boven 150 m.gr. % een gunstig verloop zeldzaam is.

Verder is van invloed hoe het individu reageert op een eiwitarm dieet gedurende eenige dagen of gedurende een week. De prognose van een azotaemie die niet teruggaat door eiwitarm voedsel is natuurlijk slechter.

Bij normale nierfunctie is de voeding van den patiënt van slechts geringen invloed, op de grootte van de reststikstof van het serum, mits natuurlijk geen buitengewoon groote hoeveelheden stikstofhoudende stoffen worden toegevoerd. Dit geldt ook voor de zeer zware nierinsufficiënties, omdat daar de renale factor van meer invloed is, dan de alimentaire. Bij de nierinsufficienties, die tusschen deze vormen liggen, is de voedingsfactor van groot belang. Lichaamsinspanning heeft ook dikwijls een stijging van de reststikstof tengevolge. Verder is nog van invloed de watertoevoer, het tijdstip van de bloedafname ten opzichte van de voedseltoediening en zooals vanzelf spreekt ook het geven van ureum hetzij per os of per injectie.

De verhooging van de reststikstof is geen constant verschijnsel bij de nierinsufficiënties. Soms worden bij acute reparabele processen zeer hooge waarden gevonden, terwijl ze kunnen ontbreken bij de chronische irreparabele processen.

De absolute waarde van de reststikstof van het bloedserum licht ons echter slechts in over een deel van de geretineerde stikstof op een bepaald tijdstip. Immers de retenta in de weefsels spelen een niet te verwaarloozen rol. Volgens de onderzoekingen van ROSENBERG, BECHER, VON MONAKOW, LICHTWITZ e.a. is er wel een betrekking tusschen de totale retentie van de stikstof en de bloedreststikstof, maar er bestaat geen absoluut parallelisme. Uit de hoogte van de reststikstof van het bloed kan men wel een benaderend besluit trekken over de totale retentie, indien tenminste geen ingrepen hebben plaats gehad, die een plotselinge vermeerdering of vermindering van de reststikstofwaarden van het bloed geven, zooals b.v. aderlating, alimentaire belasting, spontane uitscheiding enz., in welke gevallen het evenwicht tusschen weefsel en bloedserum tijdelijk verbroken is.

De Niet-Ureumstikstof.

Van Fransche zijde is de laatste jaren veel waarde toegekend aan de niet-ureumstikstof d.i. de reststikstof verminderd met de ureumstikstof.

AMBARD vond, dat, indien bij een uraemischen patiënt de dood intrad bij ureumgehalte van 2 à 3 gr. per Liter, de niet-ureumstikstof hooger was dan bij een ureumgehalte van 5 à 6 gr. Dit werd bevestigd door CHABANIER en DE CASTRO GALHARDO. Ook zij vonden zeer hooge waarden voor de niet-ureumstikstof.

Bij azotaemiën met uraemische verschijnselen n.l. 0.52—0.84 gr. per Liter niet $\overset{+}{U}$.N. Bij azotaemiën zonder symptomen van uraemische vergiftiging vonden zij waarden tusschen 0.12—0.19 gr. per Liter niet $\overset{+}{U}$.N. Zij meenen, dat er een coïncidentie bestaat tusschen de vermeerdering van de niet-ureumstikstof en de aanwezigheid van toxisch uraemische verschijnselen, dat er evenwel niet gesproken mag worden van een parallelisme tusschen de hevigheid der verschijnselen en de hoogte der niet-ureumstikstof.

Zij hadden n.l. ook patiënten met een hoog niet-ureumstikstof-

gehalte (0.80 gr. per Liter), die niet stierven. Zij meenen, dat de chemische vorm, waaronder de niet-ureumstikstof aanwezig is, niet steeds dezelfde is. De concentratie echter van de niet-ureumstikstof en de intensiteit van de toxische verschijnselen varieeren volgens hen in denzelfden zin en onafhankelijk van den toestand van de nier, wat de functie aangaat.

Als bewijs hiervoor geven zij de volgende tabel van een uraemischen patiënt:

TABEL I.

Datum	Ureum (urease-methode)	niet ureum-stikstof	
29 Maart 1919	2.517 gr.	0.84 gr.	somnolent, hik, braken, dyspnoe, aderlating 500 gr.
30 Maart 1919	2.58 „	0.26 „	klinisch totaal verbeterd, dyspnoe bijna verdwenen.
31 Maart 1919	2.60 „	0.10 „	afwezigheid van alle verwardheid. Euphorie.
1 April 1919	2.70 „	0.61 „	toestand als op 29 Maart 1919.

Het ureumgehalte blijft hier vrijwel constant, terwijl de niet-ureumstikstof sterk wisselt met de klinische verschijnselen.

H. Chabanier en A. de Castro Galhardo beschouwen de uraemische verschijnselen als een gevolg van een meestal plotseling losbrekende storing in de stofwisseling van de proteinen, en niet als het gevolg van een insufficiëntie der nieren. Zij meenen steun voor deze opvatting te vinden in twee gevallen, die zij waargenomen hebben.

Deze hadden n.l. bij een normale nierwerkzaamheid met een normaal ureumgehalte in het plasma alle verschijnselen van een toxische uraemie. Beide gevallen hadden een abnormale hooge niet-ureumstikstof.

Zij concludeeren hieruit, dat het ureumgehalte van het bloed ons inlicht over de grootte van de secretorische activiteit der nieren, terwijl de niet-ureumstikstof ons de aanwijzing geeft voor een meer onmiddellijke prognose.

E. Gruat en F. Rathery vonden, dat de niet-ureumstikstof bij

azotaemiën met uraemische verschijnselen meestal vermeerderd was, soms veel, soms weinig. Van 13 patiënten met azotaemiën stierven er 5 onder typische uraemische symptomen; de niet-ureumstikstof was hierbij 0.88, 0.60, 0.34 en 0.19, 0.24, 0.16 gr. per Liter. De cijfers waren dus niet steeds sterk verhoogd. Bij sommigen was het ureumgehalte gestegen tot 3.3 gr. per Liter. Meestal vonden zij cijfers voor de niet-ureumstikstof boven 0.20 gr. per Liter. Een enkele maal vonden zij zeer lage cijfers n.l. 0.08 gr. per Liter bij een patiënt met chronische nephritis en dyspnoe zonder een directe ernstige prognose.

Zij zagen verder uit hunne tabellen, dat de niet-ureumstikstofwaarde bijna even hoog soms nog hooger dan het ureumstikstofcijfer kon zijn en vonden dit bij zeer zware uraemiën met weinig verhoogde ureumstikstof. Zij meenen, dat de qualiteit van de niet-ureumstikstof hier een belangrijker rol speelt dan de quantiteit. Zij komen tot de conclusie, dat de niet-ureumstikstof gewoonlijk verhoogd is bij azotaemiën met uraemische verschijnselen, maar dat er geen bepaalde verhouding is tusschen het ureumcijfer en de waarde van de niet-ureumstikstof. De sterke verhoogingen van de niet-ureumstikstof gaven steeds een direct ernstige prognose; voor waarden tusschen 0.25 en 0.35 gr. per Liter is het cijfer onvoldoende om een prognose te stellen.

Paul Carnot zag ook gevallen met weinig verhoogde niet-ureumstikstof en toch sterk uraemische verschijnselen.

Laudat vermeldt 15 gevallen van uraemische patiënten, die allen stierven. De niet-ureumstikstof was normaal of lager dan normaal. Daarnaast vindt hij bij enkele andere gevallen een verdubbeling van de niet-$\frac{U}{+}$.N.

Laudat vond verder, dat er geen bepaalde verhouding bestaat tusschen de niet-ureumstikstof en de ureumhoeveelheid. Hij meent, dat het ureum de zuiverste gids blijft om de naaste toekomst van de chronische nierziekten te voorspellen.

Tot nu toe heeft hij bij gevallen, waarbij de dood intrad, terwijl het ureumgehalte slechts matig verhoogd was, nog nooit een overeenstemming gezien tusschen de cijfers van de niet-ureumstikstof en den ernst der uraemische verschijnselen.

P. CARNOT, P. GERARD en F. RATHERY splitsen de door hun onderzochte gevallen in vier categoriën.

In de eerste categorie plaatsen zij de gevallen die een hooge niet-ureumstikstof hebben en spoedig sterven. De niet-ureumstikstof beschouwen zij als verhoogd, indien zij minstens 0,05 gr. per Liter boven de normale grens legt. Als normaal vinden zij 0,15—0,20 gr. per Liter. In deze categorie zijn de cijfers van de niet-ureumstikstof niet in evenredigheid met de getallen voor de ureumstikstof.

In de tweede categorie rangschikken zij de gevallen met een verhoogde niet-ureumstikstof, terwijl de onmiddellijke prognose niet ernstig is. Deze gevallen zijn uitzonderingen.

In de derde categorie plaatsen zij de zware nieraandoeningen met een lage niet-ureumstikstof, die onder uraemische verschijnselen te gronde gaan.

Het cijfer voor de ureumstikstof is hierbij soms weinig soms veel verhoogd, de niet U.N. normaal of lager dan normaal.

Ten slotte voegen zij in een vierde categorie die uraemiën samen, die een lage niet-ureumstikstof en een gunstige onmiddellijke prognose hebben. Het cijfer voor de ureumstikstof is bij deze gevallen veel of weinig verhoogd.

Zij vinden dus wel een belangrijke variatie in het cijfer voor de niet-ureumstikstof, dat niet steeds in gelijken zin varieert met de ureumstikstof. Het ureum kan b.v. toenemen, terwijl de niet-ureumstikstof daalt.

Een hooge niet-ureumstikstof geeft ook volgens hen een slechte prognose op een kort tijdsverloop; terwijl daarnaast sommige zelfs zeer zware uraemien tot ook zeer kort voor den dood lage cijfers voor de niet-ureumstikstof hebben.

Uit het lage niet-ureumstikstofcijfer alleen kan men dus niet tot een gunstige prognose besluiten.

P. BRODIN en J. ODDO meenen dat toename van de niet-ureumstikstof als een symptoom van een leverlaesie kan worden beschouwd.

Zij onderzochten 10 patiënten met icterus catarrhalis, zonder koorts, waarbij alleen de lever ziek was. Zij vonden een daling van

de verhouding $\frac{\text{ureum}}{\text{R N}}$ zelfs tot 23%. Volgens hen schommelt deze verhouding normaliter tusschen 60 en 70%.

Brodin vond bij gevallen van nephritis zonder bijgaande leveraandoening de niet-ureumstikstof niet verhoogd n.l. 0,10 gr. per Liter. Hij meent, dat, indien bij een nierziekte een verhooging van de niet-ureumstikstof gevonden wordt, deze veroorzaakt wordt door een leveraandoening die naast de nierziekte aanwezig is.

Volgens Paul Carnot, Gerard en M^elle^ Moisonnier gaat de opvatting van Brodin, dat de vermeerdering van de niet-ureumstikstof berust op een leveraandoening, niet op voor alle gevallen. Zij vonden bij de door hen onderzochte leverpatiënten voor de niet-ureumstikstof waarden, die schommelen om 0,20 gr. per Liter, een hoeveelheid die dicht bij de normale cijfers ligt.

P. von Monakow vond bij de gevallen van uraemiën ook hooge waarden voor de niet-ureumstikstof.

Uit deze onderzoekingen blijkt, dat het niet zeker is vastgesteld, in hoever of de niet-ureumstikstof een aanwijzing kan geven voor de prognose.

Dat er echter eenig verband bestaat tusschen de klinische verschijnselen en de niet-ureumstikstof lijkt wel waarschijnlijk.

Het Indican.

Later hebben Obermayer en Popper de aanwezigheid van het Indican als onderdeel van de niet-ureumstikstof in het serum van uraemische patiënten aangetoond. Men heeft gemeend in de indicanaemie een meer betrouwbare gids te vinden voor het stellen der prognose.

Dorner, Tschertkoff, Jolles, Haas, Rosenberg, Snapper, v. Bommel van Vloten, en Baar, hebben de indicanaemie nagegaan. Zij vonden de indicanreactie in het serum sterk positief bij gevallen, die klinisch uraemisch waren. Haas stelde vast, dat in elk serum indican aanwezig was en dat een indicanaemie boven 1,4 mG. per Liter, als een teeken van nierinsufficiëntie moest worden beschouwd. Rosenberg geeft als normale bovengrens 2,5—3,2 m.gr. per Liter aan. Dit groote verschil in grenswaarden ligt volgens de onderzoekingen van Snapper en v. Bommel van Vloten in het feit,

dat ROSENBERG trichloorazijnzuur als onteiwittingsmiddel gebruikte en HAAS alcohol. Door het trichloorazijnzuur wordt de reactie 1,6 versterkt.

TSCHERTKOFF en later ROSENBERG vonden dat het indicangehalte in tegenstelling met de reststikstof en het ureum zich niet laat beïnvloeden door eiwit-arm diëet.

TSCHERTKOFF, HAAS en ROSENBERG vonden dat soms het indicangehalte verhoogd was, terwijl de ureumwaarde de normale grens nog niet overschreden had. Zij zien hierin een middel om een zuiverder prognose te stellen. Een laag ureumgehalte met een hoog bloedindicangehalte geeft volgens hen een slechtere prognose dan omgekeerd.

Als regel vinden de verschillende onderzoekers, dat bij een verhoogd ureumgehalte ook een hyperindicanaemie bestaat. Soms echter zien zij een normaal ureumgehalte met verhoogd indican maar ook het omgekeerde wordt waargenomen. Dit laatste n.l. een hoog ureumgehalte met normaal indican vinden zij vooral bij de acuut ontstane azotaemiën. Hierbij zal volgens SNAPPER en v. BOMMEL VAN VLOTEN het ureumgehalte van het serum een duidelijker beeld van den toestand geven dan de indicanaemie. Bij de langzaam stijgende azotaemie wordt soms eerst een verhooging van het indicangehalte gevonden. v. BOMMEL VAN VLOTEN meent verder dat, indien door eiwit-arm diëet, het ureumgehalte daalt en er toch een hoog indicangehalte blijft, dit een slechtere prognose geeft.

Een grenswaarde waarboven de prognose infaust is, heeft v. BOMMEL VAN VLOTEN niet kunnen vaststellen.

Wij zien dus, dat in sommige gevallen de indicanbepaling ons waardevolle aanwijzingen kan geven voor de prognose.

De vraag doet zich nu voor, in welke betrekking de verschillende hier genoemde stikstofretentie-producten tot elkander staan.

Bestaat er een bepaalde verhouding tusschen de reststikstof en eenige harer onderdeelen of tusschen die onderdeelen onderling? Is dus de absolute waarde van een der producten voldoende indicator om een andere te kunnen berekenen?

Dit na te gaan was het doel van mijn onderzoek.

Ik bepaalde daarvoor in sera bij verschillende ziekten, de reststikstof, het ureum en het indican.

De reststikstof bepaalde ik volgens de KJELDAHL-methode, het ureum volgens twee methoden n.l. de broomloogmethode in de modificatie door TERWEN aangegeven met het door hem geconstrueerde toestel en verder volgens de xanthydrolmethode die door R. FOSSE in 1916 werd gepubliceerd. Het indicangehalte bepaalde ik met de methode van ROSENBERG, die berust op de reactie van JOLLES.

In het volgende hoofdstuk worden de gevolgde methoden uitvoerig beschreven.

HOOFDSTUK II

Methodiek.

A. De Reststikstofbepaling.

Om in het bloedserum de reststikstof te kunnen bepalen, moet het serum eerst onteiwit worden.

Men kan hiervoor verschillende z.g. onteiwittingsmiddelen gebruiken.

Tal van stoffen zijn als zoodanig gebezigd b.v. alcohol, methylalcohol (Folie), Uranylacetaat (Oszaki), azijnzuur, monokaliumphosphaat (Hohlweg), Liq. ferr. oxyd. dialysat. (Michaelis en Rona), zoutzure kwikchloride (Schenk), trichloorazijnzuur (Moog), alcoholaether, oplossing van Tanret, en vele andere.

Van deze verschillende stoffen geven volgens Strausz de met de methylalcohol-, uranylacetaat- en trichloorazijnzuur-methode verkregen oplossingen overeenstemmende uitkomsten.

Ik gebruikte bij mijn onderzoek voor de reststikstofbepaling, de ureumbepaling, volgens de broomloogmethode en voor de indicanbepaling eenzelfde onteiwittingsmiddel, n.l. een 20 % oplossing van trichloorazijnzuur. Voor de ureumbepaling met de xanthydrolmethode gebruikte ik het reagens van Tanret, in de concentratie door Fosse aangegeven. Deze beschrijf ik later.

Bij de onteiwitting met de 20 % oplossing van trichloorazijnzuur ging ik als volgt te werk:

met een schoone droge pipet werd van het heldere serum in een mortier het benoodigde volumen gepipetteerd en hieraan toegevoegd met dezelfde, opnieuw schoon en droog gemaakte pipet een gelijk volumen 20 % trichloorazijnzuur-oplossing. Er slaat dan aanstonds eiwit neer; het mengsel wordt nu goed samen gewreven en vervolgens door een filter voor quantitatieve analyse gefiltreerd.

Men krijgt dan een water-helder filtraat.

Na deze voorbereiding kunnen wij overgaan tot de eigenlijke reststikstof-, ureum- en indicanbepalingen.

Zooals ik boven reeds schreef, werd voor de reststikstofbepaling de KJELDAHL-methode gevolgd.

Het principe van deze methode berust op het feit, dat de stikstof van vele organische stoffen volledig in den vorm van ammoniak overgaat, wanneer zij gedurende eenigen tijd met een mengsel van sterk zwavelzuur en een katalysator worden verhit.

Het aldus gewonnen ammoniak wordt overgedistilleerd en titrimetrisch bepaald.

Aanvankelijk verrichtte ik macro-KJELDAHL-bepalingen, later ging ik over tot micro-bepalingen in het eenigszins gewijzigde toestel van BANG, waardoor ook de tijd voor de destillatie aanmerkelijk werd ingekort.

1. *De macro-*KJELDAHL*-bepaling.*

In een KJELDAHL-kolf van 300 cc. met langen hals wordt met een gecontroleerde pipet 5 c.c. trichloorazijnzuurfiltraat gepipetteerd. — *Voor alle bepalingen is het gebruik van droge gecontroleerde pipetten noodig, die men steeds op dezelfde wijze laat uitloopen.* — Bij deze 5 c.c. filtraat nu, worden 5 c.c. zuiver sterk zwavelzuur gevoegd, en een schepje van een mengsel van kalium- en kopersulfaat (5 : 1) als katalysator.

Vervolgens laat men eenige glaskorrels in de kolf glijden om het stooten en spatten bij het koken te voorkomen.

Men verhit hierna de kolf in de zuurkast.

De vloeistof wordt eerst zwart door verkoling, en nu wordt de verhitting voortgezet tot de vloeistof weer helder blauw is geworden.

Dan laat men de vloeistof nog eenige minuten doorkoken.

Daarna laat men de kolf afkoelen en voegt voorzichtig een weinig gedestilleerd water toe.

Indien men nu niet aanstonds tot destillatie kan overgaan, sluit men de kolf met een kurk om den invloed van eventueele ammoniakdampen te ontgaan.

Het destilleerapparaat voor de macro-bepaling was als volgt samengesteld:

Op een koperen kolf van 500 cc. inhoud is een spatkolf geplaatst van een zoodanige constructie, dat de dampen, die ontwikkeld worden bij verhitting van de koperen kolf eerst door hun condenswater strijken, voordat zij verder door de spatkolf gaan. (Zie fig. 1). Deze spatkolf is nu door een gummistop verbonden met een tinnen buis. Deze buis loopt door een koperen waterkoeler. De dampen uit de koperen kolf worden in dezen koeler gecondenseerd en worden dan opgevangen in 10 of 20 cc. $H_2 SO_4$ $^1/_{50}$ normaal, waaraan eenige druppels methylrood als indicator zijn toegevoegd.

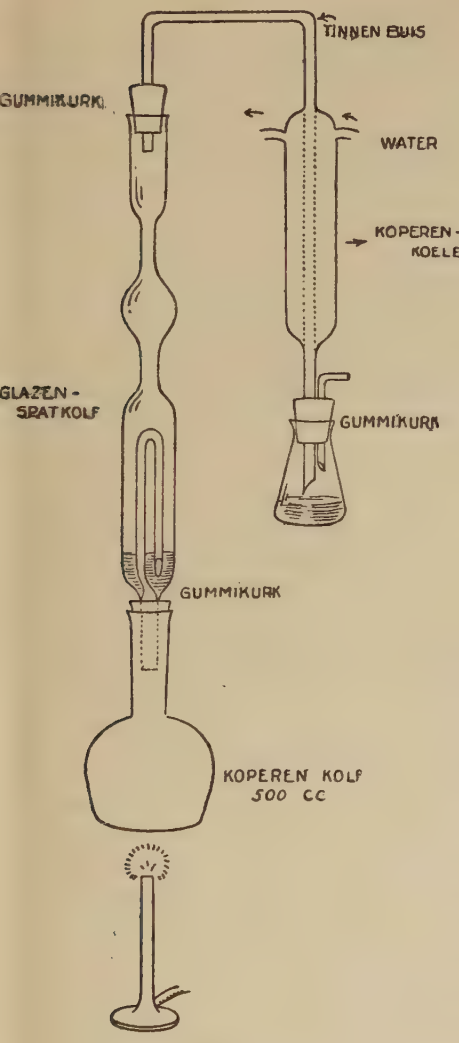


Fig. 1.

De inhoud van de KJELDAHL-kolf wordt met 200 cc aq. dest. in de koperen kolf gespoeld, hieraan wordt 50 cc. Na OH 33 % toegevoegd, om de vloeistof alkalisch te maken, en vervolgens zoo snel mogelijk de kolf aangesloten. Dan begint men, nadat de waterkoeler in werking is gesteld, de koperen kolf te verhitten.

Het ammoniak destilleert nu over. Nadat men 100 cc. heeft overgedestilleerd, gaat meestal slechts water over. Men kan dit nagaan met rood lakmoespapier dat dan niet meer blauw gekleurd wordt. De kolf met $^1/_{50}$ normaal $H_2 SO_4$

wordt afgenomen en terug getritreerd met $^1/_{50}$ normaal Na OH.

Er werden steeds dubbel bepalingen verricht.

2. *De micro-*KJELDAHL-*bepaling.*

In een KJELDAHL-kolf van 100 c.c. met een langen hals wordt 2 c.c. trichloorazijnzuur-filtraat gepipetteerd met een gecontroleerde pipet. Hierbij worden 2 c.c. zuiver, sterk zwavelzuur gevoegd en 1 c.c. van een 10 % kopersulfaatoplossing als katalysator. Na toevoeging van eenige glaskraaltjes, om het spatten te voorkomen, wordt de kolf in de zuurkast verhit. De massa wordt na koken eerst zwart door verkoling.

De verhitting wordt zoolang voortgezet, tot de vloeistof helder is geworden. Daarna verhit men nog eenige minuten. Dan laat men afkoelen en voegt ± 10 c.c. aq. dest. toe. Vervolgens wordt de kolf aan het distillatietoestel aangesloten. Zie fig. 2. Dit bestaat uit een glazen kolf van 400 c.c., waarin water dat met zwavelzuur, zwak zuur wordt gemaakt, aan het koken is gebracht. Eenige stukjes puimsteen zorgen voor het regelmatig koken, terwijl een spatkolf A boven op de kolf aangebracht, het overkoken verhindert. De stoom, die hier wordt ontwikkeld, wordt door een capillaire buis geleid, tot op den bodem van de KJELDAHL-kolf. Op het zwak hellende liggende verbindingstuk is een zijbuis aangebracht, waarop met een gummislang beweeglijk een trechtertje is gezet. De gummislang is voorzien van een klem. De dubbeldoorboorde kurk van de KJELDAHL-kolf draagt een spatkolf volgens HOPKINS, waarvan het ondereind slechts even door de kurk steekt. Aan het omgebogen einde van deze spatkolf is met een gummistop een zilveren buis verbonden, die hoekig omgebogen door een koperen waterkoeler loopt en scheef afgesneden eindigt in een kolfje, in 10 c.c. $^1/_{50}$ normaal H_2SO_4, waaraan als indicator eenige druppels methylrood zijn toegevoegd. Dit kolfje heeft ook een dubbel doorboorde kurk, n.l. voor een buisje om de lucht te doen ontwijken.

Nadat de KJELDAHL-kolf en het kolfje met 10 c.c. $^1/_{50}$ normaal H_2SO_4 zijn aangesloten, de koeler in werking is gesteld, voegt men, terwijl er nog geen verbinding is gemaakt met de kolf met kokend water, door het trechtertje 20 c.c. Na O H 33 % toe, om de vloeistof sterk alkalisch te maken. Men ziet dan in het kolfje met het

zwavelzuur $^1/_{50}$ normaal gasbellen ontwijken, door de vloeistof. De klem wordt vervolgens gesloten en het spatkolfje A, dat beweeglijk door een gummislang, met de horizontale buis is verbonden, met de kolf met kokend water in verbinding gebracht.

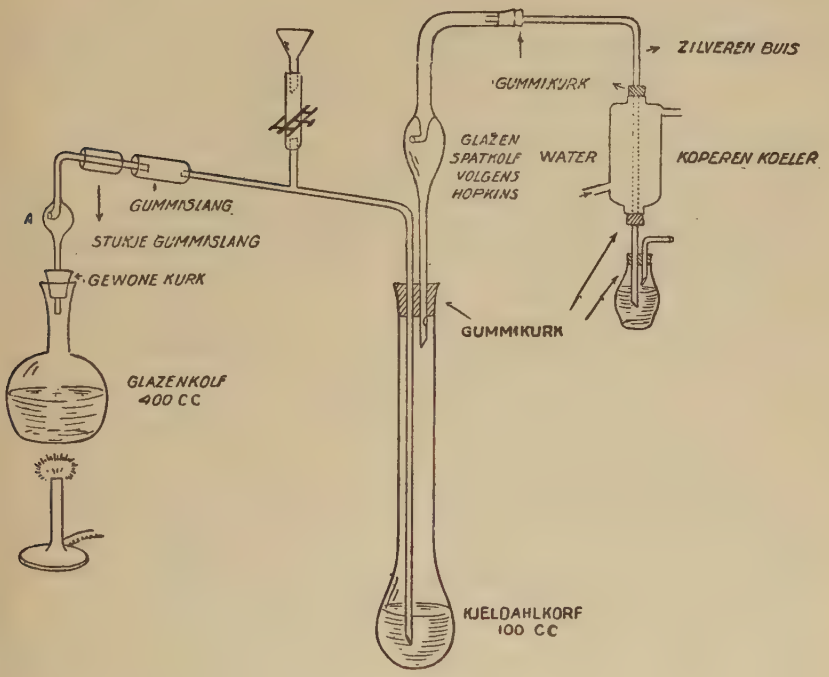


Fig. 2.

De destillatie begint nu.

De inhoud van de KJELDAHL-kolf gaat koken door den doorgeleiden stoom en de ammoniak wordt verdreven en opgevangen in het zuur. Na ongeveer 5 à 10 minuten gaat alleen water over. De destillatie is afgeloopen. De kleine kolf met zwavelzuur $^1/_{50}$ normaal wordt nu, terwijl de stoom blijft doorgaan, afgenomen, het uiteinde van de zilveren buis afgespoten met gedestilleerd water en vervolgens de verbinding met de kolf met kokend water opge-

heven, terwijl het water blijft doorkoken. Dit moet zoo geschieden, daar anders de vloeistof terugloopt naar de KJELDAHL-kolf.

Door titratie met $^1/_{50}$ normaal Na OH wordt de hoeveelheid overgedestilleerde ammoniak bepaald. De omslag van den indicator van rood in geel is scherp. De titers van de titratie-vloeistoffen zijn eerst nauwkeurig bepaald. Stel de titer van het zwavelzuur is *a*, die van den loog is *b*, dan heeft men na verbruik van x c.c. Na OH:

$$10 \times a - x \times b = y \text{ c.c.} \frac{1}{1} \text{ normaal stikstof in 1 c.c. serum}$$

dus in 100 c.c. serum zijn aanwezig $y \times 14 \times 100$ m.gr. R. N.

1 c.c. Na OH normaal komt overeen met 14 m.gr. N.

Ook hierbij werden steeds dubbelbepalingen gemaakt. Bij de verschillende proeven werden z.g. blinde proeven genomen, om zoodoende het ammoniakgehalte te kunnen bepalen van de verschillende reagentia.

De hierbij gevonden waarden werden in mindering gebracht.

B. De ureumbepaling.

Het ureumgehalte werd bepaald op twee manieren.

1e. volgens de Broomloogmethode met het toestel van TERWEN.

2e. volgens de Xanthydrolmethode van R. FOSSE.

1. *De Broomloogmethode met het toestel van* TERWEN.

De broomloogmethode berust op het principe, dat uit het ureum door broomloog stikstof wordt afgesplitst volgens de vergelijking:

$CO\ (N.H_2)_2 + 3\ Na\ O\ Br + 2\ Na\ OH = N_2 + Na_2\ CO_3 + 3\ Na\ Br + 3\ H_2O$. welke vrijkomende stikstof gemeten wordt. Het groote bezwaar aan deze methode verbonden is, dat in het serum ook andere stoffen, dan ureum met broomloog stikstof geven o.a. de ammoniakzouten, kreatine, kreatinine, urinezuur en oxyproteine-zuren. Hierdoor maakt men naar boven een fout van hoogstens 5 %.

Bij voortschrijdende stikstofretentie treedt echter het ureum ten opzichte van deze andere stoffen relatief steeds meer op den voorgrond. Verder wordt ongeveer 7 % van het ureum niet volgens bovenstaande formule gesplitst, maar gaat door de broomloog in

andere verbindingen over. Dit laatste bezwaar wordt in het toestel van TERWEN ondervangen, doordat het volumen stikstof, vergeleken wordt met het volumen stikstof uit een ureumoplossing van bekende sterkte.

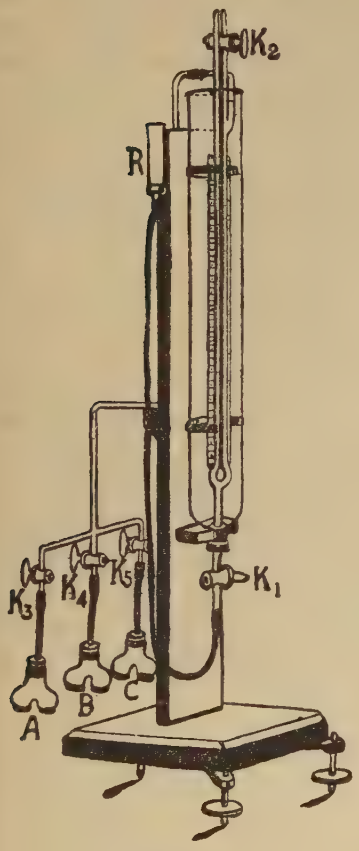


Fig. 3.

Voor de beschrijving van het toestel van TERWEN ontleen ik aan het Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 1920 2e helft No. 10 het volgende:

„Het apparaat is niets anders dan een U-vormige capillaire gasburet, waarin de uit het onbekende ureum ontwikkelde stikstof op atmosferische druk gebracht wordt, waarna het volumen ervan vergeleken wordt, met dat van de stikstof, die onder dezelfde omstandigheden uit een bekende hoeveelheid ureum vrij gemaakt wordt. De U-buis is aangebracht tegen een gecalibreerde schaal en is met deze te zamen opgesloten in een glazen mantel, die met gedestilleerd water gevuld wordt. Onder aan de buiging van de buis is een verticale buis gelascht, die den mantel doorboort, daar buiten van een kraan K_I voorzien is en ten slotte overgaat in een gummislang, die in verbinding staat met een klein reservoir R, dat gemakkelijk afneembaar boven tegen het statief is opgehangen. Het linkerbeen van de U-buis eindigt boven open, het rechter is daar voorzien van een kraan K_2 en heeft bovendien onder deze kraan een capillair zijdelingsch glazen aanzetstuk, dat zich naar achteren en dan naar onder ombuigt en in een capillair vorkstuk

eindigt. De drie tanden van dit vorkstuk zijn voorzien van kranen, K_3, K_4, K_5, en zijn door middel van een capillaire gummislang verbonden met de met lood bezwaarde dubbelkolfjes, A, B. en C. Het geheele vorkstuk met de kolfjes is in een rechthoekigen bak met gedestilleerd water ondergedompeld. Van het eerst laaggehouden en dan langzaam opgetilde reservoir R uit worden R en de U-buis zelf gevuld met een mengsel van gelijke deelen olijfolie en petroleum gekleurd met Soedan III.

Van de 3 dubbelkolfjes zijn twee, A en B, voor de te onderzoeken vloeistof(fen), het derde, C, is voor de standaard-ureumoplossing, die de volgende samenstelling heeft:

Ureum (zuiver, droog)	0.1 gram.
Fluornatrium	3 ,,
Aq. dest. ad	100 ,,

Nadat men in de beide afdeelingen der 3 dubbelkolfjes telkens 2 schoone glazen kogeltjes heeft gedaan, brengt men met een nauwkeurige pipet 1 cM^3 der ureumoplossing in één afdeeling van C, 1 cM^3. onteiwit serum in A en in B. Dit onteiwitte serum wordt dan in het kolfje zelf van de overmaat zuur bevrijd, door uit een capillairpipetje 3 kleine druppels 33 pct. Na OH toe te voegen, waarna voorzichtig omgeschud wordt. In de andere afdeeling der drie dubbel kolfjes pipetteert men nu 1 cM^3. broomloog van de volgende samenstelling:

Broom 0.1 cM^3.
Na OH 33 pct. 3 cM^3.
Aq. dest. 6 cM^3.

Hierbij waakt men zorgvuldig ervoor, dat geen broomloog ontijdig in de andere afdeeling geraakt. Nu sluit men de drie kolfjes, aan de precies in den hals passende gummistopjes van het toestel aan. Alle kranen van het apparaat zijn geopend. Men brengt nu het vorkstuk met de kolfjes in den bak met water. Na 5 minuten sluit men K_4 en K_5, brengt door op en neer bewegen van R de beide niveaux in de U-buis op nul, sluit dan K_2 en hangt R weer op.

Dan tilt men het apparaat weer uit het water en tilt nu A in een zoodanig hellenden stand, dat de broomloog, bij de ureumoplossing vloeit (niet omgekeerd!). Dan giet men ter wille der goede menging de vloeistof eenige malen van de eene afdeeling in de andere en houdt ten slotte in beide helften ongeveer evenveel.

Intusschen is in het rechterbeen van de U-buis de vloeistof gedaald. Men laat R nu dalen, terwijl men met de andere hand A zacht schudt, volgt R het dalend niveau in het rechter been, zoodat aldaar geen belangrijke overdruk gedurende langeren tijd bestaan blijft. Daalt het niveau nog slechts weinig dan sluit men K_I, hangt R op en schudt nu verder gedurende drie minuten. Dan brengt men het vorkstuk weder in het water, brengt de niveaux ongeveer op één hoogte en laat nu weder gedurende 5 minuten den inhoud van het kolfje de temperatuur van het water aannemen. Dan brengt men de niveaux precies op dezelfde hoogte en leest het aantal centimeters gas van atmosferischen druk af.

Dan opent men K_2 en K_1, sluit K_3 en opent K_4, waarna op dezelfde wijze de bepaling in het kolfje B kan beginnen.

Is voor de drie kolfjes het aantal lineaire centimeters gas bekend, dan kan men door vergelijking van A en B met C gemakkelijk het ureum in A en B berekenen."

De berekening is als volgt:

1 cM^3. filtraat bevat 0.5 cM^3. serum. Dus de som van het aantal centimeters van de gaskolom uit A en B verkregen gedeeld door dat uit C, geeft het aantal grammen ureum per Liter.

Door TERWEN is nagegaan hoe de werking was van het toestel bij verschillende zelfgemaakte concentraties. Hij verkreeg daarbij resp. 99.6, 98.8, 101.2, en 101 % van de berekende hoeveelheid. Dit toestel werkt dan ook zeer nauwkeurig en verdient aanbeveling.

In de gebruiksaanwijzing zou ik een kleine wijziging willen brengen. 't Is mij namelijk gebleken, dat de tijd, gedurende welke het toestel in het water moet blijven staan, aanstonds na het vullen van het apparaat, n.l. 5 minuten, te kort is. Bij het aanbrengen van de kolfjes aan de passende gummistoppen wordt te veel warmte van de vingers door de kolfjes overgenomen, zoodat zij in 5 minuten nog niet de temperatuur van het water, die natuurlijk

constant moet blijven, gedurende de geheele bepaling, hebben aangenomen. Men krijgt daardoor verschillende waarden voor de dubbelbepaling. Laat men echter het apparaat minstens 10 minuten in het water, voordat men met de bepaling begint, dan zal men meestal onderling volkomen gelijke waarden vinden voor de dubbelbepalingen. Het zou m. i. ook gewenscht zijn, ter grootere nauwkeurigheid, dat een vierde kolfje werd aangebracht, om ook van de bekende ureumoplossing een dubbelbepaling te hebben en zoodoende de bronnen voor fouten nog geringer te maken.

De waarden voor de 1‰ ureumoplossing gevonden, schommelden tusschen 12.00 en 9.10 cM. Dit betrekkelijk groote verschil komt door de verschillende temperatuur van het water, waarbij de bepalingen werden verricht. Het toestel heeft dus een groote gevoeligheid voor de temperatuur, om welke reden dan ook noodzakelijk is, dat de temperatuur van het water gedurende de bepaling constant blijft.

Bij deze methode wordt dus het volumen gas uit het serumfiltraat beschouwd als geheel geleverd door het ureum van het serum, terwijl een deel van dit volumen geleverd wordt door andere stikstofhoudende verbindingen.

Berekent men dus het ureum hieruit, dan wordt daardoor een fout gemaakt, die ongeveer 5 % bedraagt, zooals reeds boven vermeld werd. Daarbij komt, dat uit de broomloogoplossing ook O_2 ontwijkt, die als stikstof wordt berekend.

Deze fout wordt ten deele ondervangen in het toestel van TERWEN, daar hier vergeleken wordt met een ureumoplossing, waarbij ook O_2 ontwikkeling plaats vindt uit de broomloog. Of er andere factoren zijn, b.v. bepaalde stoffen in het serum die invloed op deze zuurstofontwikkeling in de een of andere richting hebben, is mij niet bekend. De waarde , die men dus uit de berekening voor ureum vindt is niet zuiver, en dit is weer van invloed op de berekening van de ureumstikstof en de niet ureumstikstof, die immers verkregen wordt door de ureumstikstof van de reststikstof af te trekken. Men vindt dus eigenlijk de ureumwaarde te hoog, de niet ureumstikstof te klein. De waarden die men voor ureum met deze methode vindt, stemmen dan ook niet volkomen overeen, met die,

welke gevonden worden met andere methoden, b.v. met de urease- en de xanthydrolmethoden.

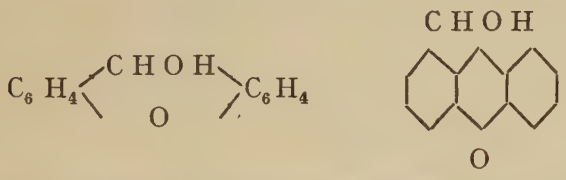
Voor klinische doeleinden is echter de broomloogmethode zeer bruikbaar, en dan is de bepaling met het toestel van TERWEN beter dan met de buis van AMBARD, daar men in het toestel van TERWEN een zeer geringe hoeveelheid serum noodig heeft en verder een dubbelbepaling verricht en het volumen vergelijkt met een bekende oplossing, zoodat de fout van 7 % d. i. de hoeveelheid uit het ureum dat niet wordt omgezet, wordt vermeden. Daarenboven wordt de invloed van de temperatuur en den atmosferischen druk uitgeschakeld.

2. *De Xanthydrolmethode.*

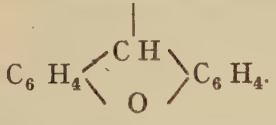
Deze elegante methode ons door FOSSE in 1916 gebracht, geeft zeer goede resultaten, mits men de voorwaarden waaraan voldaan moet worden, met de noodige accuratesse in acht neemt.

Het principe van deze methode berust op de merkwaardige eigenschap van het xanthydrol, om met ureum in een zuur milieu een neerslag te vormen. In verloop van een uur slaat het xanthydrol het ureum quantitatief neer. Dit neerslag wordt afgefiltreerd, uitgewasschen, gedroogd en vervolgens gewogen.

Xanthydrol is een heterocyclisch alcohol met de formule:

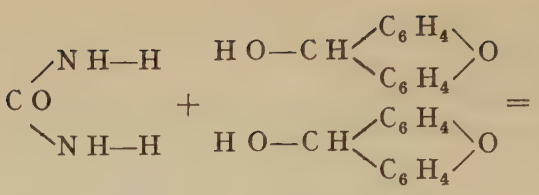


2 moleculen xanthydrol worden gebonden aan een molecuul ureum en geven onder afsplitsing van 2 moleculen water een derivaat van ureum, waarvan 2 atomen waterstof vervangen zijn door het radicaal xanthyl

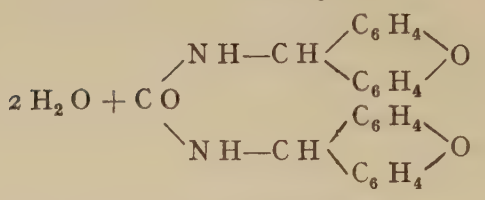


Er ontstaat dixanthylureum of ureine.

De condensatie heeft plaats volgens het onderstaand schema



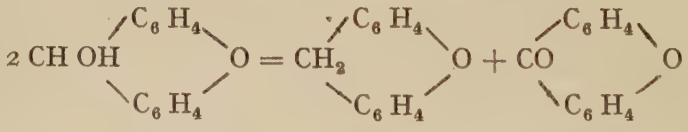
ureum xanthydrol



dixanthylureum of ureine.

Xanthydrol verkleurt in contact met zuren, heeft basiche eigenschappen, een metallisch karakter, oxydatievermogen en chemische activiteit. Fosse heeft uitvoerig de chemische eigenschappen van het xanthydrol nagegaan ten opzichte van de verschillende verbindingen en komt tot de conclusie, dat het een specifieke werking heeft ten opzichte van het ureum in een milieu van ijsazijn. Xanthydrol geeft in een milieu van azijnzuur geen neerslag met de metallische verbindingen van jodium, maar splitst in de koude het vrije joodwaterstofzuur, terwijl het een jodiumderivaat vormt en een reductieproduct. Dit is van belang voor de doseering van het ureum in het bloed, onteiwit met het joodkwikreagens van Tanret.

De azijnzure oplossing van xanthydrol vormt zelfs in de koude xanthaan en xanthon volgens de vergelijking.



xanthydrol xanthaan xanthon.

Ik gebruikte voor mijn onderzoek xanthydrol van de firma Poulenc frères, Paris.

Fosse geeft, daar het xanthydrol van den handel duur en onzuiver is, — het bevat n.l. veel xanthyloxyd — een bereidingswijze

aan om zuiver xanthydrol te verkrijgen, door zuiver xanthon te behandelen met natrium amalgaam.

Met het bovengenoemde praeparaat kreeg ik echter zeer juiste uitkomsten zoodat ik niet zelf tot de bereiding behoefde over te gaan. Ik verwijs voor de methodiek der bereiding naar het stuk van Fosse in de annales de l'Institut Pasteur 1916 XXX.

Xanthydrol is een witte, lichte, zeer volumineuze reukelooze stof. 1 gram xanthydrol is oplosbaar in 7 c.c. methylalcohol 99.5 % of in 10 c.c. absoluten aethylalcohol bij gewone temperatuur.

Door water bij de alcoholische oplossing te voegen slaat het xanthydrol in gekristalliseerden vorm neer. De condensatie van xanthydrol en ureum heeft plaats in zure omgeving.

In neutralen alcohol blijven xanthydrol en ureum naast elkaar opgelost, de vloeistof blijft gedurende verscheidene weken helder Voegt men echter eenige malen haar volumen ijsazijn toe, dan wordt de oplossing in eenige minuten troebel tengevolge van de vorming van dixanthylureum.

Men kan de minerale zuren niet gebruiken om dit zuur milieu te krijgen, daar zij een snelle verandering geven van het xanthydrol en omdat zij ook een min of meer duidelijke destructieve werking uitoefenen op het ureum of het ureine. Volgens Fosse heeft echter het ijsazijn geen merkbare hydrolytische werking op het ureum en het dixanthylureum, onder de voorwaarden die bij zijn experimenten in acht dienen genomen te worden.

Het ureine wordt wel door het ijsazijn gesplitst in ureum en xanthydrol, en het xanthydrol op zijn beurt weer in xanthaan en xanthon, maar deze reacties verloopen zeer langzaam, veel langzamer dan de snelheid van de condensatie van xanthydrol en ureum, zoodat zij zonder invloed zijn voor de bepaling van het ureine. Immers Fosse heeft de verhouding xanthydrol, alcohol, ijsazijn en water zoo genomen, dat hun mengsel minstens 12 uur helder blijft; de minder oplosbare producten, die ontstaan door verandering van het xanthydrol, blijven dan in oplossing.

Theoretisch is noodig om 1 gram ureum neer te slaan 6.53 gr. xanthydrol. Fosse werkt met een overmaat. Bij de eerste onderzoekingen gebruikte hij als minimum hoeveelheid 15 gram later 10 gram.

Fosse gebruikte in het begin een oplossing van $^1/_{20}$ in alcohol 95 % later van $^1/_{10}$ in absoluten alcohol en tenslotte in de concentratie $^1/_{10}$ in methylalcohol 99.5 %. Deze laatste concentratie werd ook door mij gebruikt. De oplossing kan eenigen tijd bewaard worden. Onder invloed van warmte en zon verandert de xanthydroloplossing, echter onder vorming van xanthyloxyd. Fosse raadt daarom aan de oplossing niet langer dan 2 à 3 weken te bewaren. Ook het niet opgeloste xanthydrol is niet volkomen bestendig, indien het niet volmaakt zuiver is. Vooral in den zomer wordt het spontaan door een spoor verontreiniging omgezet in xanthyloxyd, dat onoplosbaar of zeer weinig oplosbaar is in koude alcohol.

$$2\ CH\,OH\langle^{C_6H_4}_{C_6H_4}\rangle O = H_2O + O\left[\ CH\langle^{C_6H_4}_{C_6H_4}\rangle O\ \right]^2$$

Bij behandeling met azijnzuur neemt xanthyloxyd weer water op en vormt xanthydrol. Indien dit azijnzuur onzuiver is en zooals dikwijls gebeurt sporen vrij mineraalzuur bevat, wordt de oplossing rood, wordt spoedig troebel en splitst xanthyloxyd af.

Voor de bepaling van ureum met xanthydrol moeten sommige lichamen geneutraliseerd, getransformeerd of geelimineerd worden, omdat zij of neerslagen geven of te snel het reagens veranderen of het neerslaan van het ureine verhinderen of het ontstaan van het ureine tegengaan. — De volgende zuren moeten door alkalien geneutraliseerd worden: Fluorwaterstofzuur, chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, joodwaterstofzuur, zwavelzuur, salpeterzuur, phosphorzuur, phosphorigzuur, phosphorwolfraamzuur, phosphormolybdeenzuur.

Getransformeerd moeten worden:

De halogeenverbindingen van platina, goud, koper, kwik, uranyl, ijzer, zink en cadmium.

Geelimineerd of vernietigd moeten worden:

Halogenen, hypochlorige zuren, hypobromige zuren en hunne zouten, waterstofsuperoxyd, peroxyden, perzouten, zwavelwaterstof, thioureum, phenylthioureum, phenylureum, dimethylaniline, pyrrol, indol, scatol.

Door deze laatste drie wordt xanthydrol neergeslagen. Zij vormen xanthylverbindingen.

Sommige stoffen in azijnzure oplossing vertragen de condensatie van xanthydrol en ureum zoo b.v. ammoniak, etsende basen en andere minerale en organische lichamen.

Onder de experimenteele voorwaarden van de methode zooals Fosse ze heeft aangegeven, worden geen der volgende lichamen uit hun azijnzure oplossing gepraecipiteerd:

1°. Ammoniak, methyl-, dimethyl- en trimethylamine.
2°. Guanidine, kreatine, kreatinine.
3°. Arginine volgens Hugoeneng en Morel,
4°. Glycocoll, hippuurzuur, alanine, leucine, aspargine, asparginezuur, glutaarzuur, tyrosine, tryptophan, urinezuur, xanthine.
5°. de albuminoiden van ei en bloed, gelatine, fibroine, pepton de Witte,
6°. glycerine, erythriet, manniet, glucose, laevulose, saccharose, dextrine.
7°. mierenzuur, azijnzuur, propionzuur, boterzuur, valeriaanzuur.
8°. de zure alcoholen: glycolzuur, melkzuur, citroenzuur, wijnsteenzuur.
9°. de dubbelbasische zuren: oxaalzuur, barnsteenzuur,
10°. stoffen uit menschelijke urine en bloedserum, behalve ureum, dat te voren door het urease van de sojaboonen vernietigd is.

Om het ureum in de verschillende oplossingen quantitatief te bepalen, verdeelt Fosse ze in groepen al naar gelang de concentratie van het ureum is.

1°. meer dan 1 gram per Liter.
2°. tusschen 0.100 en 1 gram per Liter.

Voor iedere groep geeft Fosse een bepaalde samenstelling van het milieu waarin de condensatie moet plaats hebben.

De eerste groep is samengesteld met het oog op het onderzoek van de urine, en is voor oplossingen met een ureumgehalte tusschen 1 en 5 gram per Liter: oplossingen met grootere concentratie worden op deze concentratie gebracht door ze vooraf te verdunnen. De verhouding voor dezen groep geeft Fosse als volgt:

ureumoplossing	1 c.c.	20 c.c.
ijsazijn	3.5 c.c.	70 c.c.
Xanthydroloplossing $^1/_{10}$ in methylalcohol	0.5 c.c.	10 c.c.
	5 c.c.	100 c.c.

De werkwijze is als volgt: men voegt bij 1 c.c. ureum oplossing 3.5 c.c. ijsazijn en 0.5 c.c. xanthydroloplossing, laat een uur staan, filtreert, wascht met alcohol, droogt en weegt. Een andere manier is, dat men de xanthydroloplossing niet in eens, maar in 5 porties toevoegt met 10 minuten tusschenruimte, na de laatste toevoeging een uur laat staan, dan filtreert, wascht, droogt en weegt.

De xanthydrolbepaling in urine.

Voor de bepaling in urine gaat men als volgt te werk: De urine wordt verdund $^1/_{10}$. Bij 10 c.c. verdunde urine wordt 35 c.c. ijsazijn gevoegd en 5 c.c. xanthydroloplossing $^1/_{10}$ in methylalcohol. De toevoeging van xanthyldrol gaat in 5 porties met 10 minuten interval telkens 1 c.c. xanthydroloplossing. Na de laatste toevoeging laat men een uur staan, filtreert, wascht, droogt en weegt.

De tweede groep is voor ons van het meeste belang. Tusschen 0.100 en 1 gr. per Liter liggen immers de hoeveelheden ureum die in het menschelijke en dierlijke bloed gevonden worden. Fosse geeft voor deze groep de volgende verhouding aan:

ureumoplossing 1 c.c.
ijsazijn 2 c.c.
Xanthydrol $^1/_{10}$ in methylalcohol $^1/_{20} \times 3$.

Men kan ook hierbij de toevoeging van de xanthydroloplossing doen in 3 porties met tien minuten interval, telkens het 3e gedeelte van het $^1/_{20}$ gedeelte van het totale volumen, ofwel men kan het $^3/_{20}$ gedeelte in eens toevoegen. Deze laatste wijze werd door mij gevolgd. De duur van de condensatie is een uur.

De xanthydrolbepaling in het bloedserum.

Voor de doseering in het bloedserum moet dit te voren onteiwit worden. Dit geschiedt met het reagens van Tanret gemodificeerd volgens Fosse .

De samenstelling is als volgt:

sublimaat	2.71 gr
joodkali	7.2 gr.
ijsazijn	66.6 gr.
gedestilleerd water tot	100 c.c.

Dit reagens is bij de versche bereiding bruingeel van kleur. Indien het langer staat wordt het steeds donkerder door het vrijkomende jodium.

De *onteiwitting* heeft als volgt plaats:

Met een schoone droge pipet wordt in een mortier de benoodigde hoeveelheid helder serum gepipetteerd. Hierbij wordt met dezelfde opnieuw schoon en droog gemaakte pipet een gelijke volumen van het reagens van TANRET toegevoegd. Het eiwit slaat direct neer. De massa wordt nu goed samengewreven en vervolgens gefiltreerd door een filter voor quantitatieve analyse. Men krijgt dan helder bruin-geel filtraat. Hiervan wordt een deel genomen voor de bepaling.

De onteiwitting voor de xanthydrolmethode kan niet geschieden met trichloorazijnzuur daar volgens de onderzoekingen van LAUDAT door trichloorazijnzuur uit een oplossing, waarin xanthydrol in overmaat aanwezig is, xanthyl-oxyd wordt neergeslagen, waardoor het neerslag van xanthylureum verontreinigd wordt.

Van het heldere filtraat bestaat de helft uit onteiwit serum.

De bepaling: Van dit filtraat wordt zooals FOSSE aangeeft 10 c.c. gepipetteerd met een gecontroleerde pipet in een bekerglas en hieraan toegevoegd 10 c.c. ijsazijn en 1 c.c. xanthydrol oplossing $^1/_{10}$ in methylalcohol. Men laat vervolgens weer een uur staan en filtreert. Voor dit filtreeren kan men volgens FOSSE gebruik maken van een platte BUCHNER-trechter, waardoor de vloeistof wordt afgezogen, ofwel van een concave trechter die apart voor dit doel is geconstrueerd. Deze trechter bestaat uit een bolsegment van zilver, dat als een zeef met tal van gaatjes is voorzien en verder uit een trechter van hetzelfde metaal. Over hun circulaire basis zijn deze aan elkaar gesoldeerd, zoodat de holte van het bolsegment naar buiten gekeerd is. Ik gebruikte voor mijne bepalingen een platte BUCHNER-trechter. Voor het filtreeren gebruikte ik geharde filters. Deze

worden met water vochtig gemaakt en vastgezogen door de zuigpomp op den porceleinen BUCHNER-trechter. Men zorgt dat de filter overal goed met den trechter verkleeft door hem rondom goed vast te drukken. Nu wordt voorzichtig langs een roerstaaf de oplossing, waarin de condensatie plaats heeft gehad, druppelsgewijs op het filter gegoten, waarbij men zorg draagt, dat het oppervlak van de uitgegoten vloeistof niet grooter wordt dan ongeveer een gulden. Als alles aldus afgefiltreerd is, wordt het bekerglas nagespoeld met ± 3 à 4 c.c. methylalcohol 99.5 % en hiermede het neerslag uitgewasschen. Men moet zoo weinig methylalcohol gebruiken, daar dixanthylureum in geringe mate oplosbaar is in methylalcohol. Bij zeer kleine hoeveelheden kan dit van grooten invloed zijn. Vervolgens neemt men den filter uit den trechter en droogt filter en neerslag in de stoof bij 70° gedurende eenige minuten. Door dit drogen springt het neerslag los van den filter en kan nu van den filter afgenomen en gewogen worden op een nauwkeurige balans.

Op deze wijze werden steeds dubbelbepalingen verricht. Als contrôle nam ik een waterige ureumoplossing van 0.5 gr. per Liter. Aan een bepaald volumen van deze oplossing voegde ik een gelijk volumen TANRET'sche oplossing toe, filtreerde en nam 10 c.c. van het filtraat en behandelde deze op de bovenbeschreven wijze. In verschillende bepalingen vond ik steeds 17,5 m.gr. xanthylureum. In 10 c.c. filtraat n.l. zijn aanwezig 5 c.c. ureumoplossing, waarin dus 2,5 m.gr. ureum is. Het moleculaire gewicht van xanthylureum is 7 × zoo groot als dat van ureum, dus moet theoretisch gevonden worden 7 × 2.5 = 17.5 m.gr. xanthylureum. De methode is dus wel nauwkeurig, indien men met de noodige zorg werkt. De beste waarden krijgt men, indien men werkt in een milieu dat een ureumgehalte heeft van ongeveer 0.5 gram per Liter. Men krijgt dan een flink neerslag, dat ook veel gemakkelijker af te filtreeren is.

ACHARD, RIBOT, LEBLANC, MESTREZAT en JANET raden dan ook aan, om een serum met een hoog ureumgehalte, dat ligt boven 1 gr. per Liter voor de onteiwitting te verdunnen tot een concentratie tusschen 0,05 en 1 gr. en liefst dicht bij 0.5 gr. per Liter.

Behalve het bovengenoemde voordeel, vermijdt men zoodoende

een te abondante praecipitatie van het xanthylureum, terwijl men de verhouding van xanthydrol, ijsazijn en water niet wijzigt. Wij krijgen dan dus uitkomsten, die in milieus bepaald zijn, die allen ongeveer een gelijk ureumgehalte bevatten.

Voor de berekening van het ureumgehalte geeft FOSSE de volgende formule: ureum per Liter $= \frac{p}{7} \times \frac{10 \times 2}{n} \times 100$ gram.

In deze formule is p het gewicht xanthylureum en n het aantal c.c. filtraat dat men in bewerking heeft genomen.

De microxanthydrolbepaling.

Daar het filtreeren door den BUCHNER-trechter veel geduld en moeite eischt, heb ik later gezocht naar een manier om dit filtreeren te vereenvoudigen.

Daarenboven kleeft aan de boven beschreven wijze van handelen het bezwaar, dat men een vrij groote hoeveelheid serum noodig heeft om een dubbelbepaling te kunnen doen.

Aan deze beide bezwaren kon ik op een eenvoudige wijze tegemoet komen. Ik nam een gewone glazen trechter, waarvan ik door voorzichtig verhitten de steel in de vlam uittrok tot een capillaire buis. De uitstroomsnelheid kan men door de capillair wijder of nauwer, korter of langer te maken, willekeurig regelen.

Na de condensatie goot ik nu de vloeistof door den op die wijze gemaakten trechter. De vloeistof stroomt dan hierdoor zeer langzaam uit en wordt nu op een BUCHNER-trechter afgezogen. Het voordeel is, dat op een zeer klein oppervlak een dik neerslag wordt verzameld, terwijl het regelmatige druppelen vanzelf zijn gang gaat. Ik gebruikte nu voor een dubbelbepaling 2 c.c. serum waarbij 2 c.c. TANRET'sche oplossing werden gevoegd. Dit mengsel wordt na goede menging in een mortier, afgezogen door een kleinen trechter, die geplaatst is op een dikke reageerbuis met een zijdelingsch uitmondend aanzetstuk voor de zuigpomp. Men krijgt dan iets meer dan 2 c.c. filtraat. Hiervan wordt 1 c.c. genomen (*goede pipetten!*) voor iedere bepaling en hieraan in een micro-bekerglas toegevoegd, 1 c.c. ijsazijn en 0.1 c.c. xanthydroloplossing $^1/_{10}$. Na

een uur condensatie wordt op de beschreven wijze gefiltreerd. Het bekerglas wordt nagespoeld met 1 c.c. methylalcohol die ook door den trechter wordt gegoten en zoodoende het neerslag uitwascht. Daarna op dezelfde wijze drogen als voor de macro-bepaling en wegen op een micro-balans.

Bij een waterige oplossing van 0,5 gram per Liter die op de boven beschreven wijze werd behandeld werden in 3 bepalingen telkens in 1 c.c. filtraat gevonden: 1.75 m.gr. 1,75 m.gr. 1.75 m.gr.

In een serum werden gevonden in drie bepalingen: 3.1 m.gr., 3.1 m.gr., 3.1 m.gr.

Deze zeer gemakkelijke behandeling maakt dus de xanthydrolmethode, als micromethode bruikbaar, alleen moet men over een een microbalans beschikken, die tot op 1/100 m.gr. gevoelig is.

De balans van PREGL voldoet aan dien eisch.

C. De indicanbepaling.

Voor de quantitatieve indicanbepaling volgde ik de methode van ROSENBERG zooals ze aangegeven is door v. BOMMEL v. VLOTEN. [1])

Deze methode berust op het feit ,dat men in 10 c.c. vloeistof nog juist een positieve reactie krijgt, wanneer ze 0,0032 m.gr. indican bevat.

Men gaat als volgt te werk: Men onteiwit serum met 20 % trichloor azijnzuur en voegt bij 10 c.c. filtraat, 1 c.c. 5% thymolspiritus, schudt en voegt 10 c.c. OBERMAYER's reagens toe, dat bestaat uit een oplossing van 3 c.c. Liquor Stypticus in 1000 c.c. sterk zoutzuur (S.G. 1.19.)

Nadat men dit mengsel weer geschud heeft, laat men het minstens 20 minuten staan, schudt vervolgens uit met 2 c.c. chloroform en leest na een half uur af. Men maakt nu voor de quantitatieve bepalingen een opvolgende reeks verdunningen en kan dan de grens reactie bepalen en hieruit de hoeveelheid indican in het serum aanwezig berekenen.

Voor orientatie deed ik meestal een bepaling in 1 c.c. filtraat.

Was deze negatief dan gebruikte ik kleine reageerbuizen, om

[1]) Diss. Amst. 1920.

zoodoende in kleinere hoeveelheden verdunningen te kunnen maken op de wijze als door v. BOMMEL VAN VLOTEN aangegeven.

In plaats van 10 c.c. filtraat werd dan 2 c.c. genomen en hieraan toegevoegd 0,2 c.c. thymolspiritus 5% en vervolgens 2 c.c. OBERMAYER's reagens. Nadat het mengsel minstens 20 minuten gestaan had, werd uitgeschud met 0,4 c.c. chloroform.

Voor de orientatie-bepaling werd 1 c.c. filtraat, met aq. dest. tot 2 c.c. vloeistof verdund en dan behandeld zooals hierboven beschreven is. Indien deze bepaling sterk positief was, maakte ik opvolgende verdunningen in groote reageerbuizen. 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, c.c. filtraat worden met aq. dest. tot een volumen van 10 c.c. vloeistof aangevuld en verder behandeld met 1 c.c. thymolspiritus en 10 c.c. OBERMAYER's reagens.

Voor de verdunningen in de kleine buisjes gebruikte ik de volgende hoeveelheden filtraat: 2, 1.8, 1.6, 1.4, 1.2, 1.–, 0.8, 0.6, 0.4, 0.2, 0.1, 0.05. Het volumen vloeistof werd met aq. dest. gebracht op 2 c.c. en verder behandeld als boven beschreven. De grens werd dan bepaald, waarbij de chloroform nog juist gekleurd is.

Uit de proeven van ROSENBERG is bekend, dat het serum 0,0032 m.gr. indican per 100 c.c. bevat, indien de chloroform nog juist gekleurd is.

De berekening is gemaakt voor 10 c.c. vloeistof. Wij moeten dus de uitkomsten van de kleine buisjes met 5 vermenigvuldigen.

Stel dat in een klein buisje de grens ligt bij een verdunning, waarin 1.6 c.c. filtraat aanwezig is. Dit komt overeen met 0.8 c.c. serum of omdat men verdund heeft met $5 \times 0.8 = 4$ c.c. serum. Dus in 100 c.c. serum zijn aanwezig $\frac{100}{4} \times 0{,}0032$ m.gr. $= 0{,}08$ m.gr. indican. Daar ik de quantitatieve bepalingen steeds in een trichloorazijnzuurfiltraat deed en dus de reactie volgens SNAPPER en v. BOMMEL VAN VLOTEN 1,6 × versterkt werd, nam ik als normale bovengrens 1.6 × de normale bovengrens door HAAS aangegeven dus 1,6 × 1.4 m.gr. = 2.24 m.gr. per Liter.

HOOFDSTUK III

OVER DE VERHOUDING VAN DE UITKOMSTEN VAN DE BROOMLOOGMETHODE EN DE XANTHYDROLMETHODE.

Indien wij de uitkomsten van de ureumbepalingen in het serum vergelijken van de xanthydrol- en broomloogmethode, dan zien wij een opvallend verschil. De waarden loopen soms zeer ver uiteen, dan weer naderen zij elkaar zeer dicht of zijn zelfs gelijk.

P. CARNOT, P. GERARD en Mlle. S. MOISONNIER hebben dit in 1919 ook nagegaan. Zij vinden allen met de broomloogmethode steeds grootere waarden; een enkele maal vinden zij beide cijfers gelijk. Nooit werd met de xanthydrolmethode meer gevonden.

Bij honden vinden zij een gemiddeld verschil van 0,014 gr. N = 0,030 gr. ureum per Liter, bij normale menschen een verschil van 0,023 gr. tot 0,032 gr. N of wel 0,05 gr. tot 0,07 gr. ureum.

Bij azotaemien is het verschil soms nul, terwijl de patienten meer dan een gram ureum in hun bloed hadden; soms echter vinden zij heel groote verschillen en wel des te grooter naarmate de intoxicatieverschijnselen ernstiger waren. Zij geven drie gevallen van toxische uraemien, geëindigd met den dood in coma, waarbij groote verschillen bestonden tusschen de uitkomsten van de broomloog- en xanthydrolmethode.

Zij geven de volgende merkwaardige tabel:

Tabel 2.

Data		Diagnose	N Xanthydrol	N Broomloog	Verschil	%	N urease	N—NH_3
—	normale Honden 10 analysen	—	0.112	0.126	0.014	$^{11}/_{100}$	—	0.0006
—	Femme V	eclampsie	0.64	0.64	0.00	0	0.64	0.0049
—	Femme X	uraemie	1.23	2.33	1.10	$^{47}/_{100}$	—	0.006
—	Femme A	uraemie	1.25	3.15	1.90	$^{60}/_{100}$	—	—

Data		Diagnose	N Xant-hydrol	N Broom-loog	Ver-schil	%	N Urease	N— NH_3
9 Oct.'19	Femme M	uraemie	1.14	1.64	0.50	$^{30}/_{100}$	—	0.0059
21 „ '19	„ „	„	1.14	1.96	0.82	$^{41}/_{100}$	1.85	0.0049
25 „ '19	„ „	„	1.14	2.24	1.10	$^{49}/_{100}$	2.20	0.0049
28 „ '19 dag voor den dood	„ „	„	1.14	2.67	1.53	$^{56}/_{100}$	2.62	0.010
30 Oct.'19 24 uur p. m.	„ „	„	1.07	3.13	2.06	$^{62}/_{100}$	—	0.027

Het geval van Femme M is belangrijk. 't Is opmerkelijk hoe hier de stikstofwaarde, volgens de xanthydrol-methode gevonden, constant blijft, tegenover de steeds toenemende hoeveelheid N, die met de broomloogmethode bepaald wordt. Dat de stikstof van de ammoniak hiervan niet de oorzaak kan zijn, blijkt ook uit de bovenstaande getallen. Zij vinden hier dus een vermeerdering van het verschil van 30 %, 41 %, 49 %, 56 % tot 62 %. Volgens deze schrijvers vermeerdert de broomloogstikstof bij toxische verschijnselen. Zij vinden dus een verbinding, die niet neerslaat met xanthydrol, stikstof afgeeft met broomloog en splitsbaar is in ammoniak door urease.

Ook in een later onderzoek vinden zij steeds met broomloog meer. Zij onderzochten uraemische patienten en honden met onderbonden ureteren, voor en na de operatie.

Zij vonden toen kleinere verschillen wegens modificeering van de methoden n.l. 21 %, 16 %, 19 %, 32 %, 8 %.

In 1920 heeft LAUDAT nagegaan hoe het stond met de waarden, die met deze beide methoden gevonden worden bij normalen en bij verschillende ziekten. Hij onderzocht de „Grands azotémiques, Petits azotémiques et maladies générales, Diabète, Ictères".

Hij komt tot de conclusies, dat bij normalen met gemengde voeding en matige beweging 25 % meer gevonden wordt met de broomloogmethode. Dit vond hij ook bij diabetes buiten de perioden van sterke acidosis en bij afwezigheid van „troubles hepatiques".

Bij de azotaemien vermindert het verschil naar evenredigheid van den graad van de stikstofretentie en kan bij de „Grands azotémiques" dalen tot 3.2 %.

Bij leveraandoeningen daarentegen vindt hij een sterke toename, die bij een geval van oude cirrhose tot 73 % steeg.

Hieronder geef ik de door hem gepubliceerde cijfers weer:

Tabel 3.

		Diagnose	Broomloog	Xanthydrol	verhouding tusschen de twee bepalingen
Ba	$^{26}/_{4}$ 20	normaal	0.36	0.297	121.2
WW	$^{14}/_{4}$ 20	„	0.348	0.252	138
Sch.	$^{7}/_{3}$ 20	„	0.404	0.325	124.3
—	$^{13}/_{3}$ 20	„	0.418	0.32	130.6
Al	$^{28}/_{3}$ 20	„	0.40	0.32	125
		Grands azotémiques.			
Bon	$^{13}/_{14}$ 20	neph. saturnine	2.65	2.55	103.9
—	$^{8}/_{1}$ 20	„ „	2.25	2.18	103.1
—	$^{19}/_{1}$ 20	„ „	2.89	2.72	106.2
—	$^{24}/_{1}$ 20	„ „	3.16	2.96	106.7
P. R.	$^{10}/_{5}$ 19	neph. aiguë	4.06	3.81	106.5
Mil	$^{17}/_{11}$ 19	neph. chron. hypt.	3.52	3.32	106.5
—	$^{29}/_{11}$ 19	„ „ „	3.72	3.54	105
Dro	$^{6}/_{12}$ 19	neph. specifique	1.68	1.54	109
—	$^{9}/_{2}$ 20	„ „	2.10	2.00	105
		Petits azotémiques et maladies générales.			
Cos	$^{9}/_{2}$ 20	hypertension	0.44	0.38	115.7
Ch.	$^{11}/_{12}$ 19	hyper. alb.	0.625	0.57	109.6
Pil	$^{15}/_{12}$ 19	Albluninurie	0.57	0.464	122.8
H. Cl	$^{18}/_{1}$ 20	anevr. aorti	0.84	0.77	113.6
Pol.	$^{28}/_{1}$ 20	asystolie	0.73	0.656	111.2
		Diabetes.			
M.	$^{20}/_{3}$ 20	Diab. avec acét.	0.454	0.377	120.4
—	$^{31}/_{3}$ 20	„ „	0.539	0.437	123.3
O	$^{24}/_{4}$ 20	Diab. léger	0.51	0.42	121.4
De.	$^{13}/_{3}$ 20	cirrh. ancienne	0.353	0.206	171.3
—	$^{18}/_{3}$ 20	„ „	0.595	0.428	139
		Ictères.			
P.	$^{6}/_{12}$ 19	ictère catarrh.	0.53	0.406	130.5
N.	$^{6}/_{12}$ 19	„ „	0.482	0.366	131.6
M.	$^{9}/_{12}$ 19	„ „	0.497	0.348	142.8
Sa.	$^{13}/_{3}$ 20	„ „	0.507	0.32	158.4

LAUDAT schrijft, dat men bij de broomloogmethode rekening heeft te houden met de zuurstofproductie uit de broomloog. Deze zuurstofwaarde is niet hetzelfde bij verschillende soorten broomloog. Verder vindt men niet steeds hetzelfde stikstofvolumen uit een bepaalde hoeveelheid ureum, indien de concentratie in de

vloeistof verschillend is. Door vergelijking met een ureumoplossing van gelijke concentratie kan men deze fout vermijden. Daarenboven is de hoeveelheid stikstof uit het serum niet heelemaal afkomstig van het ureum, zooals ik vroeger reeds mededeelde.

Ook ACHARD, RIBOT en LEBLANC hebben in 1920 de verhouding van de uitkomsten van deze twee methoden nagegaan. Ook zij vinden met de broomloogmethode steeds iets grootere waarden. Zij publiceeren de volgende tabel van een uraemischen patient:

Tabel 4.

		Xanth.	Brooml.
$^{29}/_{2}$ 20	uraemie	5.40	5.60
$^{27}/_{2}$ 20	phénomènes convulsives	6.57	6.63
$^{3}/_{3}$ 20	—	6.63	6.85
$^{5}/_{3}$ 20	morgen v/d dood	6.67	6.85

Zij vinden dus iets meer met de broomloogmethode, terwijl procentsgewijs ten opzichte van de xanthydrolhoeveelheid het verschil daalt n.l. van 3.7%, 0.9%, 3.3%, tot 2.7%. Deze daling is niet regelmatig en loopt ook niet parallel met de toename van de absolute waarden.

Alhoewel ook bij mijn onderzoek in den regel met de broomloogmethode hoogere waarden werden verkregen, vond ik toch in tegenstelling met de hier vermelde onderzoekingen bij verscheidene bepalingen, met de xanthydrolmethode meer dan met de broomloogmethode. Ik bepaalde in een vijftigtal gevallen het ureum volgens de beide methoden. De uitkomsten staan hieronder vermeld.

Tabel 5.

No.	Patient	Diagnose	Broom-loog	Xant-hydrol	$\frac{\text{Brooml.}}{\text{Xanth.}} \times 100$
94	—	asthma	31.4	29.7	116
100	Vl.	ulcus ventriculi	32.1	29.7	110
102	Bl.	polyarthritis rheumat.	36	33	109
103	V. T.	menière'sche ziekte	31.4	34.2	92
104	Do.	hartneurose	39.4	40.8	96.5
105	v. Ba.	tbc lymphomen	32.2	33.1	97
16	Bra.	schrompelnier + uraemie ...	306	291	105
36	U.X.	genuine schrompelnier+uraemie	650	669	97.5
36	„	„ „ „	630	657	96

No.	Patient	Diagnose	Broom-loog	Xant-hydrol	$\frac{\text{Broomloog}}{\text{Xanthydrol}} \times 100$
80	B.	schrompelnier	82	80.5	102
84	„	„ + uraemie	241	258	93.5
77	v. d. B.	„	39	42	93
85	d. V.	„	35	33	106
18	d. H.	cirrhosis hepatis, lues, nephritis + uraemie	243	258	94
69	Sw.	dubbelz. pyurie, calculosis, schrompelnier, uraemie .	75	76	99
79	„	„ „ „	131	127	103
61	Verh.	Prostaat c.c. uraemie	260	268	97
96	V. d.K.	genuine schrompelnier	57	53.7	106
99	Bl.	arteriosclerot. schrompelnier	51.2	41.7	123
71	C.	uraemie	413	411	100.5
92	Br.	„	447	454	98.5
97	Dr.	„	250	253.6	99
37	F. G.	Eclampsie	32.5	17	191
41	J. B.	„	62.3	47.5	132
42	„	„	60	54	111
46	Z. W.	„ post partem	38	30.5	124
53	V. Br.	„	45.7	32	143
54	Var. B.	„ febr puerper.	200	215	93
55	F.	„	64	53	121
57	A. G.	„	85	77	110
62	V. B.	„	59	58.8	100
67	B. K.	„	59	59	100
68	„	„	64.5	53	122
73	P. O.	„	40.7	33.5	121
74	„	„	48	51	94
76	„	„	46.7	46	101
82	K.d.J.	„	119.5	110	108
83	„	„	152.9	155	98.5
81	K.d.G.	„	39.6	30	132
70	Ma.	chron. nephritis	80Amb.	80	100
72	Eng	Dubbelz. cystennier diabetes ..	233	237.6	98
86	Jo	tabes, nephrosclerose	167	166.5	100.5
88	„	„ „ ...	89.7	84	116
95	„	„ „ ..	93.7	96	97.5

In een gedeelte der bovenstaande gevallen vond ik evenals de andere onderzoekers met de broomloogmethode hoogere waarden dan met de xanthydrolmethode. *In 17 gevallen echter vond ik in tegenstelling met de anderen met de xanthydrolmethode meer.* Ik zag dit bij eenige patienten met gezonde nieren en daarnaast bij patienten met uraemie en bij enkele gevallen van eclampsie kort voor den dood (no. 54, 83). Ik vond het eenmaal bij een

eclamptica, die beter werd (no. 74) en verder bij een pat. met dubbelzijdige cystennier, die overleden is.

Waarin was de oorzaak van dit verschil gelegen?

Teneinde fouten in de methodiek te kunnen uitschakelen, heb ik bij een van de patienten met gezonde nieren, waarbij ik met de xanthydrolmethode meer vond, n.l. bij geval no. 103, xanthydrolbepalingen gedaan in verschillende verdunningen, n.l. in 5 c.c. filtraat, in 2 c.c. en in 1 c.c. De uitkomsten waren resp. 6 m.gr., 2,4 m.gr. en 1.2 m.gr. dixanthylureum. 6 dagen later herhaalde ik de bepalingen in 2 c.c. en 1 c.c. filtraat en vond weer 2.4 m.gr. en 1.2 m.gr. dixanthylureum. In de methodiek van de xanthydrolbepaling kan dus de oorzaak van dit verschil niet gelegen zijn.

De broomloogbepaling van dit serum gaf ook onderling overeenstemmende uitkomsten n.l. voor het serum een gaskolom van 1.7 c.m. en 1.7 c.m; voor de ureumoplossing 10.8 c.m. Het stikstofgehalte van de 1‰ ureumoplossing werd met de KJELDAHL-methode gecontroleerd en overeenstemmend bevonden. Wij hebben hier dus waarschijnlijk met andere factoren dan methodiekfouten te doen.

Wij willen nu de verschillende gevallen, waarbij met de xanthydrolmethode meer werd gevonden, nader beschouwen.

No. 36 was het serum afkomstig van een patient met uraemie eenige uren voor den dood. De eerste broomloogbepaling had plaats 2 Mei 1921 en gaf 650 m.gr.%, de tweede geschiedde op 9 Nov. 1921. Toen werd 630 m.gr.% gevonden. In den tusschentijd was het serum bevroren in de frigo bij —8° C. bewaard. De xanthydrolbepalingen hadden plaats resp. 29 Oct. 1921 en 10 Nov. 1921 en leverden op 669 m.gr% en 657 m.gr.%. Wij vinden hier een daling in de absolute cijfers, maar steeds meer met de xanthydrolmethode. (De eerste xanthydrolbepaling geschiedde zooveel later, omdat ik in begin 1921 geen methylalcohol kon krijgen).

Bij no. 80 en 84 hadden wij te doen met het serum van een patiente lijdende aan een schrompelnier, waarbij later uraemische verschijnselen optraden, waaraan zij ten slotte te gronde ging. Bij no. 80 werd de broomloogbepaling gedaan 30 Sept. 1921 en 82 m.gr.% gevonden. De xanthydrolbepaling op 26 Nov. 1921 gaf 80,5 m.gr.%. De broomloogmethode gaf dus meer. No. 84 was het

serum van dezelfde patiente eenige maanden later, terwijl er een uraemie was opgetreden. De punctie had plaats 10 Dec. 1921;de broomloog- en xanthydrolbepalingen werden gedaan 14 Dec. 1921. Toen gaf de xanthydrolbepaling een hoogere waarde n.l. 258 m.gr.% tegenover 241 m.gr.% voor de broomloogwaarde. 28 Dec. 1921 overleed de patiente.

Bij het optreden der uraemie slaat hier dus het percentage om ten gunste der xanthydrolbepaling. Een tijdsverschil in de data der verschillende bepalingen is er bij no. 84 niet.

In het onverdunde serum van no. 18, een patiente met levercirrhose en ascites, uraemie en lues werd in Oct. 1920 met de broomloogmethode 243 m.gr.% ureum gevonden. Bij een nieuwe broomloogbepaling in het onverdunde serum op 10 Nov. 1921, (het serum was gedurende dien tijd in de frigo bewaard) werd 249 m.gr.% ureum gevonden. Het bewaren gedurende een jaar had dus geen invloed van eenige beteekenis. op het serum gehad. 15 Nov. 1921 werd nu in het 4 × verdunde serum een broomloog bepaling gedaan en nu werd 238 m.gr.% ureum gevonden. In de gelijke verdunning werden ook de xanthydrolbepalingen gemaakt. Op 29 Oct. 1921 werd met xanthydrol gevonden 259 m.gr.% op 15 Nov. 1921 258 m.gr.% ureum.

Het zal wel overbodig zijn te zeggen, dat voor deze proeven dubbelbepalingen werden gemaakt.

Het serum van deze patiente was den dag voor den dood afgenomen. Wij zien hier dus ook weer een overwegen van de ureumwaarde met de xanthydrolmethode bepaald bij een uraemische patiente. Daarenboven blijkt, dat de verdunning geen verklaring voor dit verschijnsel kan geven, daar immers bij een verdunning in denzelfden graad als voor de xanthydrolbepaling de broomloogmethode nog een lager cijfer geeft dan onverdund.

De sera no. 69 en 79 waren afkomstig van een patient met een dubbelzijdige pyonephrose met calculosis, en uraemische verschijnselen. No. 69 was het serum afgenomen op 19 Mei 1921, toen zijn toestand reeds aanmerkelijk verbeterd was, maar er nog eenige uraemische verschijnselen bestonden. (Ik had van dezen patient toen reeds 8 maal het serum onderzocht; voor het eerst op 29 Nov.

1920; er was toen een retentie van 5 gram ureum per Liter.) Bij no. 69 is er nu een lichte verhooging met de xanthydrolmethode vast te stellen, n.l. 76 m.gr. % tegenover 75 m.gr. % met de broomloogmethode. No. 79 was het serum van denzelfden patient in September 1921. Ofschoon de absolute waarden grooter waren, was de patient vrij van uraemische symptomen en overwoog de broomloogwaarde. Het cijfer voor de broomloogbepaling was n.l. 131 m.gr. % voor de xanthydrolbepaling 127 m.gr. %. De vraag dringt zich ook hier weer naar voren, welke betrekking er bestaat tusschen deze hoogere xanthydrolwaarden en de uraemische verschijnselen. No. 61, 92, 93 waren sera van uraemische patienten, waarbij met xanthydrol hoogere waarden gevonden werden.

Bij de gevallen van eclampsie vertoonden enkele sera ook dit verschijnsel. Bij no. 54 hadden wij te doen met een patiente met eclampsie, parametritis en febris puerperalis. Den dag na de venepunctie succombeerde zij. Er werd hier met xanthydrol ± 7 % meer gevonden. Bij no. 74, het serum van een andere eclamptica werd ook een hoogere xanthydrolwaarde gevonden, terwijl bij een nieuwe venepunctie, 6 dagen later dit verschil omgeslagen was ten gunste van de broomloogmethode. Deze patiente genas.

Bij no. 82 en 83 hadden wij het serum van een patiente met eclampsie, die gesuccombeerd is. Hier slaat het verschil, dat eerst ten voordeele van de broomloogmethode is, weer om naar de xanthydrolwaarde, terwijl de patiente kort na de bepaling overleed. Bij de sectie werden secundaire schrompelnieren gevonden.

Hebben wij bij de hierboven opgesomde gevallen te doen met een specifieke onbekende verbinding, die neerslaat met xanthydrol, maar die geen of niet veel stikstof levert met broomloog?

Is het een stof die optreedt in uraemische sera of in sera kort voor den dood of bij bepaalde toestanden die mogelijk op een intoxicatie berusten?

Vreemd was ,dat niet alle uraemische sera dit verschijnsel vertoonden en dat de andere onderzoekers deze hoogere xanthydrolwaarde nooit vonden. Beschouwen wij b.v. de hierboven neergeschreven tabel 2 van CARNOT, GERARD, en Melle MOISONNIER dan zien wij daar bij Femme M, die stierf aan een uraemie een opvallende

constantheid van de xanthydrolwaarde zelfs tot na den dood, terwijl de broomloogwaarde toeneemt tot een driemaal grootere hoeveelheid dan bij de xanthydrolbepaling gevonden werd.

Om te trachten eenige verklaring te kunnen geven voor deze hoogere xanthydrolwaarde, ging ik na hoe deze onbekende substantie zich gedroeg, indien ik het serum behandelde met urease; of b.v. door urease, dat als een specifiek splitsingsmiddel voor ureum wordt beschouwd, deze stof werd omgezet, en dus daarna door xanthydrol niet meer te bepalen was. Daartoe nam ik de volgende proeven.

6 c.c. ureumoplossing of serum werden gemengd in een bekerglas met 6 c.c. 0,6% primair Kaliumphosphaat (KH_2PO_4 aq) en 4 c.c. urease oplossing [1]).

Dit mengsel werd 20 minuten in een waterbad van 37^0 verwarmd; vervolgens werd een druppel phenophthaleine toegevoegd als indicator en het overtollige zuur geneutraliseerd met $^1/_5$ normaal Na OH. Bij dit mengsel werd een gelijk volumen van de reagens van TANRET gevoegd, zooals ik steeds gebruikte voor de xanthydrolbepaling; na goede menging, werd afgefiltreerd en in het filtraat op de gewone wijze een xanthydrolbepaling gedaan.

6 c.c. van een waterige ureumoplossing van 0,5 gr. per Liter gaf op de bovengenoemde wijze behandeld geen neerslag.

Van serum no. 18, dat met xanthydrol ± 6% meer ureum gaf dan met broomloog werd nu 3 c.c. genomen en deze verdund met 3 c.c. water. Vervolgens werden deze 6 c.c. vloeistof behandeld met urease op de bovenbeschreven wijze en daarna een xanthydrolbepaling gedaan; in twee proeven werd toen een neerslag gevonden. In dit verdunde serum was voor de ureasebehandeling aanwezig geweest ± 1,2 gr. ureum per Liter. Om nu na te gaan of eventueel het hooge ureumgehalte van invloed was op het ontstaan van het neerslag na de ureasebehandeling werden 300 m.gr. ureum in 100 c.c. water opgelost; hiervan werd weer een portie genomen en met de gelijke hoeveelheid water verdund. Er was dan dus 1,5 gr. ureum

---

[1]) Dit extract van Soja boonen was gemaakt door den Heer Keulemans, Binnengasthuisapotheek.

per Liter aanwezig. Na de behandeling met urease en verder met xanthydrol trad toen geen neerslag op.

Ik bewerkte daarna op gelijke wijze serum no. 54 ,ook hier trad een neerslag op. Daarentegen kon ik bij serum no. 55, dat 640 m.gr. per Liter bevatte, na ureasebehandeling geen neerslag krijgen.

Ook serum no. 67, dat gelijke waarde gaf met broomloog en xanthydrol gaf na ureasebehandeling geen neerslag.

Ten slotte werd van de waterige oplossing van 3 gr. ureum per Liter een portie genomen en zonder voorafgaande verdunning met urease behandeld en verder met xanthydrol. Er ontstond geen neerslag. Daarna werd dezelfde bewerking gedaan in serum no. 84. Ik verwachtte ook hier na ureasebehandeling een neerslag met xanthydrol, daar ik in dit serum met xanthydrol meer gevonden had. Na de ureasebehandeling kwam dit neerslag echter niet, de oplossing bleef helder. Dit serum was bij deze bepaling slechts 4 dagen in de frigo bewaard geweest, terwijl de andere sera, die wel of niet een neerslag gaven veel langer bewaard waren. De tijd van bewaren kan hier echter niet van invloed zijn, want dan zouden alle oude sera dat neerslag hebben moeten geven.

CONCLUSIES.

Bij deze proeven kon ik dus het volgende vaststellen:

1°. dat bij sommige sera met de xanthydrolmethode meer ureum werd gevonden dan met de broomloogmethode.

2°. dat waterige ureumoplossingen in een concentratie tot 3 gram per Liter behandeld met ureaseoplossing geen neerslag meer gaven met xanthydrol.

3°. dat sera, waarbij met de broomloog- en de xanthydrolmethode gelijke waarden of waarbij met de broomloogmethode meer werd gevonden dan met de xanthydrolmethode, na behandeling met ureaseoplossing geen neerslag meer gaven met xanthydrol.

4°. dat in sommige sera, die met de xanthydrolmethode meer ureum gaven dan met de broomloogbepaling na ureasebehandeling wel een neerslag ontstond met xanthydrol.

5°. dat van de onder ten 4° genoemde sera er een was dat wel

± 6,5% meer gaf met xanthydrol, maar dat toch geen neerslag gaf na ureasebehandeling.

6°. dat het meer vinden van ureum met de xanthydrolmethode plaats had bij eenige gevallen met gezonde nieren en verder in sera van patienten kort voor den dood.

Wij hebben in deze bepalingen misschien te doen met een complexe verbinding van ureum en een andere stof, welke verbinding door xanthydrol wordt neergeslagen, en waarvan het moleculair gewicht grooter is dan van ureum. Wij krijgen, indien deze opvatting juist is, een zwaarder neerslag van dixanthylureum, dat weer aanleiding geeft tot het vinden van een hooger ureumgetal.

De mogelijkheid bestaat ook, dat wij met een heel aparte stof te doen hebben, die geen stikstof afgeeft met broomloog en niet splitsbaar is door urease, maar wel door xanthydrol wordt neergeslagen.

Van eenige neerslagen verkregen met xanthydrol na de ureasebehandeling heb ik het smeltpunt bepaald.

Van het neerslag van no. 54 vond ik als smeltpunt in twee bepalingen: resp. 238°—239° van no. 18 in drie bepalingen resp. 242°—242°—245°.

In serum no. 76, dat met broomloog meer ureum gaf dan met xanthydrol, deed ik een gewone xanthydrolbepaling. Van dit neerslag bepaalde ik ook het smeltpunt en vond: resp. 250°—251°.

M. LAUDAT geeft voor het smeltpunt van zuiver dixanthylureum aan 260°—261°, voor zuiver ureum 132°.

Ik deed deze smeltpuntbepalingen slechts ter algemeene orientatie. De neerslagen dienen eigenlijk eerst door omkristalliseeren gezuiverd te worden. — De smeltpunten van het onbekende neerslag waren in ieder geval lager dan voor het neerslag uit het gewone serum (no. 76).

Door later onderzoek hoop ik te kunnen uitmaken wat de waarde van deze proeven is, of wij n.l. hier met bepaalde verbindingen te doen hebben, of dat slechts onjuistheden in de analyses tot deze resultaten leidde.

HOOFDSTUK IV.

Over de absolute waarden van de verschillende producten der stikstofretentie in het serum bij verschillende ziekten.

In de reststikstof van het serum treffen wij een groep van stikstofverbindingen aan, die ten deele slechts bekend zijn. Het grootste gedeelte van deze stikstof wordt door het ureum in beslag genomen. Het kleinste deel, de niet ureumstikstof, is samengesteld uit een groep van verbindingen, waarvan een gedeelte nog onbekende samenstellingen heeft. Onder deze niet ureumstikstof valt o. a. het indican.

Welke van deze stikstofproducten het voornaamste is bij de verschillende ziekten, en wat hunne beteekenis is, heeft men van vele zijden onderzocht.

In Hoofdstuk I is de beteekenis nagegaan, die men meende te moeten hechten aan deze producten. De reststikstof in haar geheel, het ureum, de niet ureumstikstof, en het indican werden ieder op haar beurt als het belangrijkst beschouwd.

Om nu meer helderheid te brengen in de beteekenis der verschillende producten, onderzocht ik bij een honderdtal sera, hoe groot de reststikstof, het ureum, de niet ureumstikstof en het indican was.

Tevens wilde ik hierbij nagaan, of er onderling een bepaalde verhouding bestond tusschen eenige van deze stikstofproducten, of dus de absolute waarde van een dezer voldoende indicator was, om de andere te kunnen berekenen. Ik ging dit na, voor het indican en de niet ureumstikstof bij bepaalde ziektetoestanden.

Daarnaast heb ik mij afgevraagd, in hoever of de grootte van de onderlinge verhoudingen ons iets naders leeren kan, omtrent de prognose van het ziektegeval. Voor de beantwoording dezer laatste vraag verwijs ik naar Hoofdstuk V.

Ik onderzocht gevallen van schrompelnier, uraemie, eclampsie,

pseudouraemie, chronische nephritis, nephrosclerose en eenige andere ziekten.

Daarnaast bepaalde ik de normale waarden bij eenige normale gevallen, d.w.z. gevallen met gezonde nieren.

De cijfers voor de normale gevallen staan vermeld in onderstaande tabel.

Tabel 6.

Normale gevallen.

Bepalingen uitgedrukt in m.gr. per 100 c.c. Serum.													Verhoudingen.				
No.	Naam	Datum	Diagnose	RN	+ U		+ UN		niet UN		Indican in trichloor azijnz. filtr.		+ UN / RN × 100		Ind / RN	Indican / + niet UN × 100	
					Brl.	X	Brl.	X	Brl.	X			Brl.	X		Brl.	X
94	—	30/11 22	asthma	23,8	31.4	29.7	14.6	13.8	9.2	10	0.064		61.6	58.6	0.27	0.7	0.64
98	v.Ber.	22/11 22	ulcus ventriculi	28.–	29.7	—	13.8	—	14.2	—	0.071		49.5	—	0.25	0.49	—
100	Vl.	30/11 22	ulcus ventriculi	22.3	32.1	29.7	14.9	13.8	7.4	8.5	0.1066		67.1	62	0.48	1.42	1.25
102	Bl.	9/1 23	polyarthritis rheumat.	23.8	36	33	16.8	15.4	6.9	8.3	0.064		70.5	64.5	0.27	0.93	0.77
103	v. T.	16/1 23	menière'sche ziekte	25.4	31.4	34.2	14.7	16.	10.7	9.4	0.08		58	63	0.31	0.75	0.85
104	Do.	19/1 23	hartneurose	29.9	39.4	40.8	18.4	19	11.5	10.9	0.1066		61.5	64	0.36	0.93	0.97
105	v. Ba	22/1 23	tbc lymphomen	26.9	32.2	33.1	15	15.4	11.9	11.5	—		56	57.5	—	—	—
21	D.	4/11 20	hypertensie	24	27	—	13	—	11	—	0.071		54	—	0.29	0.64	—
	Gemiddeld			25.5	32.4	33.4	15.1	15.5	10.4	10	0.08		59	61	0.31	0.77	0.8

De reststikstof schommelt hier tusschen 22.3 en 29.9 m.gr. %; het ureum volgens de broomloogmethode tusschen 27 en 39.4 m.gr. %, het ureum volgens de xanthydrolmethode tusschen 29.7 en 40.8 m.gr. %; de niet ureumstikstof volgens de broomloogmethode tusschen 6.9 en 14.2 m.gr. %; de niet ureumstikstof volgens de xanthydrolmethode tusschen 8.3 en 11.5 m.gr. %; het indicangehalte tusschen 0.064 en 0.1066 m.gr. %.

Ter vergelijking van de gemiddelde waarden, die door verschillende onderzoekers als normaal worden aangenomen, heb ik in onderstaande tabel eenige van deze cijfers bij elkaar opgesteld.

De door mij gevonden cijfers liggen binnen de grenzen door STRAUSZ aangegeven. Over het algemeen zijn mijn grootste waarden lager dan die van Strausz. Ik heb de cijfers van Strausz als normale bovengrens genomen voor mijn gevallen.

Voor de niet ureumstikstof nam ik als bovenste normale grens 15 mg. %.

Tabel 7.

Normale absolute waarden.

Uitgedrukt in m.gr. per 100 c.c. Serum.

Onderzoekers	R N	Ureum	+ U N	+ niet UN	Indican	Opmerkingen
Von Monakow	18—31	17—40	7.9—18.7	9.1—13.6	—	nuchter. Ureum met ureasemethode.
„ „	31—35	—	—	—	—	zes uur na eten
„ „	23.6	26.6	12.4	11.2	—	gemiddelde uit 23 gevallen.
Widal en Ronchese	20—30	15—50	—	—	—	
Michaud	50	—	—	—	—	
Hohlweg	51	—	31	—	—	
Folin en Denis	23—37	—	—	—	—	
Strausz 1920	20—40	30—50	15—30	—	—	ureumstikstof als broomloogstikstof
Bang	19—36	—	—	3—22	—	niet ureumstikstof als aminozuren- + stikstof
Knack, Feigl, J. Hefter, Siebeck	35—40	—	—	11—13	—	niet U N volgens Feigl in nuchter volbloed
Von Jaksch	21—42	—	—	—	—	
Chabanier en de Castro Galhardo	—	—	—	15	—	
Laudat	—	—	—	12—14	—	
Carnot, Gérard, Rathery	—	—	—	15—20	—	
Haas	—	—	—	—	0.026—0.082	
Rosenberg	—	—	—	—	0.032—0.128	
Eigen onderzoek	22,3—29.9	27—39.4	13—18.4	6.9—14.2	0.064—0.1066	ureum volgens Broomloogmeth.
„ „	—	29.7—40.8	13.8—19	8.3—11.5	—	ureum volgens Xanthydrolmeth.
„ „	25.5	32.4	15.1	15.1	0.08	gemiddelde uit 8 gevallen (ureum Brooml.)
„ „	—	33.4	15.5	10	—	gemiddelde uit 8 gevallen (ureum Xanth.)

Wij zullen nu achtereenvolgens nagaan, hoe het gesteld is met de reststikstof, het ureum, de niet ureumstikstof en het indican bij de verschillende onderzochte ziektegevallen en verder of wij uit de verschillende variaties van deze stikstofproducten gevolgen kunnen trekken.

Gevallen van schrompelnier.

De reststikstof en het ureum bij de schrompelnieren.

Het was reeds lang bekend, dat met de stijging van de reststikstof de ureumstikstof procentsgewijs het meest toeneemt. Deze stijging komt het sterkst tot uiting bij de uraemien. Zij kan daar zoo hoog worden, dat 80—90 % van de reststikstof door de ureumstikstof in beslag wordt genomen, zooals verscheidene onderzoekers aangeven.

In het algemeen kan men wel zeggen, dat hooge waarden voor

de reststikstof ook hooge cijfers voor de ureumstikstof zullen geven. De ureumstikstof is echter eerder verhoogd dan de reststikstof. De verandering in de reststikstof en het ureum verloopt in gelijken zin, al is de toename van het ureum meestal sterker dan van de reststikstof.

In tabel 8 zijn de cijfers vermeld van 14 analyses van 10 gevallen van schrompelnieren. Deze gevallen zijn ingedeeld in 3 groepen, n.l.

1°. een groep met normaal reststikstof- en ureumcijfer;

2°. een groep met normaal reststikstof- en verhoogd ureumcijfer;

3°. een groep met verhoogd reststikstof- en ureumcijfer.

De patiente uit de *eerste groep* is in April 1923, dus $1^1/_4$ jaar na de analyse nog in goeden toestand.

Van de patienten in de *tweede groep* vermeld overleed er één uraemisch no. 9, en één aan een apoplexie.

De twee anderen zijn nog in leven.

De patienten uit de *derde groep* overleden bijna allen uraemisch. Alleen bij no. 75 zien wij in een volgende analyse na bedrust de cijfers dalen; 1½ jaar later in April 1923 is deze patient nog in een goeden toestand.

Een zekere gevolgtrekking te maken uit de vermeerdering van de reststikstof en het ureum lijkt moeilijk, daar immers zoowel in groep 2 als in groep 3 gevallen met een gunstig naast een ongunstig verloop voorkomen.

Ook de graad van de verhooging geeft niet altijd een voldoende aanwijzing. Is b.v. het ureumgehalte zeer sterk toegenomen, dan is een spoedig ongunstig verloop met zeer groote waarschijnlijkheid te verwachten; *daarnaast wordt echter door* H. Chabanier, C. Lobo-onell en R. Marquery e.a., *melding gemaakt van gevallen, die met een ureumgehalte van ± 3 gram per Liter vier en vijf jaar in leven zijn gebleven.* Een volkomen betrouwbare indicator lijkt dus het ureumcijfer niet altijd. *Meestal echter zal men aan een hoog ureumgehalte prognostische beteekenis kunnen hechten.*

Van meer belang is natuurlijk de prognose bij de gevallen, die geen sterk verhoogd ureumgehalte hebben; wij zien nu dat bij de hier onderzochte gevallen, die hiertoe behooren, in de reststikstof en het ureum geen bepaalde wegwijzers te vinden zijn.

Tabel 8. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. Serum.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	ureum		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		
			Groep I.										
85	d. Vr.	27/12 21	schrompelnier	—	29	35	33	16	15	13	14	0.128	retinabloedingen bloeddruk 240 m.m.Hg. toestand in April 1923 goed.
			Groep II.										
9	H.	14/10 20	genuine schrompelnier .	melkdieet	31	57	—	27	—	4	—	0.128	Bloeddruk 240 m.m. Hg., rechts neuritis optica, 9.1.21, *uraem. overleden.*
99	Bl.	23/11 22	arterioscl. schrompelnier	gemengd	32.6	51.2	41.7	23.8	19.4	8.8	13.2	—	hypertensie, motor. aphasie gehad; in April '23 toestand goed.
96	v.d.K	6/11 22	genuine schrompelnier	Narm	37.3	57	53.7	26.6	25	10.7	12.3	—	retinitis album. 240 m.m. Hg. in April '23 goed.
8	d. V.	13/10 20	„ „	melkdieet	39	54	—	25	—	14	—	0.071	Bloeddruk 210 m.m. Hg. fundus geen afwijkingen alb. pos. gegranuleerde cylinders. 28/10 20 ontslagen, later aan *apoplexie overleden.*
			Groep III.										
64	Ba.	6/5 21	schrompelnier	Narm	42.5	75	—	35	—	7.5	—	0.32	netvlies-bloedingen, hoofdpijn, braken, dorst, polyurie, 280 m.m. Hg. ½ 0/00 alb. heeft herhaaldelijk zwangerschaps-nieren gehad.
66	„	12/5 21	„	„	53	90	—	42	—	11	—	1.28	
80	„	30/9 21	„	„	—	82	80.5	38.2	37.5	—	—	—	
84	„	10/12 21	„ + uraemie	„	134.5	241	258	112	120	22.5	14.5	2.13	28/12 21 *uraemisch overleden.*
75	v.d.B.	2/6 21	„	—	45	61	—	28	—	17	—	0.32	Hooge bloeddruk, zeer vermoeid, geen hoofdpijn of braken. eiwit, cylinders,
77	„	9/6 21	„	—	30	39	42	18	19	12	11	0.213	toestand in April '23 goed.
10	Sch.	14/10 20	arterioscl. schrompelnier	—	47.3	82	—	38.2	—	9.1	—	0.213	zeer hooge bloeddruk, 26/11/20 *uraem. overleden.*
28	Be.	21/11 20	secund. schrompelnier	gemengd	49	75	—	35	—	14	—	0.213	1 nier weggenomen wegens steen, andere nier ook steen, pyonephrose, 250 m.m. Hg. Jan '22 *uraem. overleden.*
52	Sch.	23/2 21	schrompelnier	„	73	132	—	61.6	—	12	—	verhoogd	*overleden* Juli '21.

De niet ureumstikstof bij de schrompelnieren.

Wat de niet ureumstikstof betreft, vinden wij alleen in groep 3 een enkele maal een lichte vermeerdering en wel eenmaal 17 mg. % bij patient no. 75 die beter werd, en eenmaal 22.5 mg. % bij no. 84, een patiente met schrompelnier en uraemie kort voor den dood. De verhooging van de niet ureumstikstof blijft hier beperkt tot de broomloogwaarde.

De niet ureumstikstof als zoodanig kan dus bij deze gevallen ook niet als richtsnoer dienen voor de prognose.

Het indicangehalte bij de schrompelnieren.

Het indicancijfer wordt alleen in de derde groep in eenige gevallen verhoogd gevonden. In geval Ba. no. 64 treedt de indicanvermeerdering 7 maanden eerder op, dan de toename van de niet ureumstikstof. Verder wordt in nog 2 gevallen een verhooging van het indicancijfer gevonden bij no. 75 tegelijk met een verhoogde niet ureumstikstof, bij no. 52 naast een normale niet ureumstikstof.

Een parallelisme of een bepaalde verhouding bestaat er bij deze gevallen dus voor de niet ureumstikstof en het indican niet.

Uit deze cijfers zou verder in overeenstemming met ROSENBERG *e.a. blijken, dat bij de gevallen van schrompelnier eerst de ureumstikstof stijgt en eerst later de indicanverhooging kan volgen.*

Gevallen van uraemie.

Bij de patienten met uraemie, wier bloed geanalyseerd werd, moeten wij een onderscheid maken naar de oorzaak van de uraemie. In sommige gevallen hebben wij met een uraemie te doen, waaraan een schrompelnier ten grondslag ligt. In eenige andere gevallen vinden wij een chirurgisch nierlijden, dat uraemische verschijnselen doet ontstaan. Bij deze laatste soort kunnen wij de oorzaak soms wegnemen, en aldus een aanvankelijk zeer ernstige prognose in een betere veranderen. Bij de eerste soort uraemie kunnen wij de oorzaak niet wegnemen.

In de onderstaande tabel zijn de cijfers vermeld van de gevallen van uraemie, die een *niet* chirurgisch nierlijden als voorlooper hadden.

Zij zijn gerangschikt naar de grootte van de broomloog niet-ureumstikstof in de eerste bepaling.

Tabel 9. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet UN		Indican in trichloorazijnzuurfiltraat	OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		
12	d. H.	18/10 20	struma, cirrhosis hepatis, nephritis, lues, uraemie	gemengd	79	149	—	70	—	9	—	0.213	W.R. 0.6 + urine veel alb. 130 m.m. Hg Pat is geopereerd wegens struma: 29/10 20 uraemisch *overleden.*
18	,,	27/10 20	,,	,,	134	243	258	113	120	21	14	0.32	
97	Dr.	22/11 22	genuine schrompelnier uraemie	,,	129	250	253.6	116.6	118	12.4	11	—	voor 15 j. voor het eerst eiwit in graviditeit.
36	U.X.	4/12 20	gen. schrompeln. uraemie	melkdieet	318	650	669	303	312	15	6	6.4	220 m.m. Hg. neuritis optica, 4/12/20 *overleden.*
23	K.	10/11 20	sec. schrompeln. uraemie	N.arm	170	325	—	151.6	—	18.4	—	3.2	papillitis rechts, oedemen, 165 m.m. Hg. *overleden,* 18 Nov. 1920. Esbach 5 0/00.
1	Br.	27/9 20	genuine schrompelnier uraemie	melkdieet	118	212	—	99	—	19	—	1.28	oedemen-ascites Esbach 3 0/00 gluc + aceton + retinitis alb. bdz. + luetische veranderingen in periferie van netvlies. WR 0.8+. 10 Nov. 1920 *overleden.*
16	,,	27/10 20	,,	,,	169	306	291	143	136	26	33	1.28	
71	Co.	26/5 21	uraemie	N.arm	214	413	411	193	192	21	22	3.2	een jaar te voren nephrectomie wegens steen + bloeding. Kortademig. misselijk, gespannen pols.
92	B.	17/8 22	sec. schrompeln. uraemie	—	236	447	454	208.6	211.8	27.4	24.2	0.32	Bloeddruk meer dan 250 m.m. Hg. neuroretinitis albuminurica 15 0/00 alb. 21 Maart 1922 *overleden.*

De reststikstof en het ureum bij de uraemien.

Over het algemeen vinden wij bij deze gevallen sterke verhoogingen van de reststikstof en ureumwaarden. Op het tijdstip, dat deze patienten overlijden, zijn de grootte van deze absolute cijfers zeer wisselend. Voor de reststikstof schommelen deze getallen tusschen ± 1.3 gr. en 3.1 gr. per Liter, voor het ureum tusschen 2.5 en 6.69 gr. per Liter.

De niet ureumstikstof bij de uraemiën.

De niet ureumstikstof schommelt bij deze patienten vlak voor den dood tusschen 0.06 en 0.33 gr. per Liter.

Andere onderzoekers geven veel hoogere waarden voor de niet ureumstikstof tegen het eind van het leven. Zoo geven H. CHABANIER en A. DE

Castro Galhardo, Gruat, Rathery, e.a. waarden tot 0.88 gr. per Liter. P. v. Monakow vindt tot 0.40 gr. per Liter.

De vraag dringt zich hier naar voren:

Welke beteekenis hebben wij te hechten aan de vermeerdering van de niet ureumstikstof?

In Hoofdstuk I is reeds vermeld, dat Chabanier en de Castro Galhardo een direct verband zochten tusschen den ernst der uraemische verschijnselen en de hoogte van de niet ureumstikstof. Laudat bestreed deze opvattingen, terwijl Carnot Gruat, Rathery en Gerard bij sommige gevallen van uraemie een hooge niet-ureumstikstof zien, terwijl bij andere gevallen deze vermeerdering ontbreekt; integendeel vonden zij zelfs, dat de waarde ver onder de absolute bovengrens kan liggen, terwijl de patient toch spoedig uraemisch overlijdt. *Een noodzakelijke verhouding tusschen de hoogte van de niet ureumstikstof en de toxische verschijnselen ontkennen zij.*

In de door mij onderzochte gevallen kom ik tot dezelfde gevolgtrekking; de cijfers voor de niet ureumstikstof zijn daar immers tot kort voor den dood bij aanwezigheid van hevige uraemische symptomen soms ver onder de normale grens (0.06 gram per Liter bij no. 36 en 0.09 gram per Liter bij no. 12), terwijl daarnaast ook verhoogingen van de niet ureumstikstof worden aangetroffen, die echter niet die mate bereiken, die door andere onderzoekers aangegeven worden. Of de chemische vorm van de niet ureumstikstof van meer beteekenis is, zal verder onderzoek eerst moeten uitmaken.

Wij kunnen echter wel als vaststaand beschouwen, dat een zekere prognostische waarde aan de grootte van de niet ureumstikstof niet kan worden toegekend. Vindt men een sterke vermeerdering van de niet ureumstikstof dan zal men daarin wel een vingerwijzing hebben voor een meer onmiddellijke ernstige prognose. Daartegenover geeft echter een lage niet ureumstikstof alleen — geen gunstige prognose. De doodelijke afloop kan toch spoedig volgen.

Het indicangehalte bij de uraemiën.

Het indicangehalte werd bij de 10 analyses (zie tabel 9) slechts eenmaal *niet* verhoogd gevonden n.l. 0.213 mg. % bij no. 12, terwijl daarnaast een sterke vermeerdering van de reststikstof en het ureum bestond; het niet ureumcijfer was bij no. 12 lager dan nor-

Tabel 10. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloorazijnzuurfiltraat	OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		
34	Sw.	29/11 20	dubbelzijdige pyurie calculosis uraemie	gemengd	243	498	—	232	—	11	—	6.4	suf. braken, uraemisch.
38	,,	7/12 20	,, ,,		148.4	301	—	140	—	8.4	—	3.2	95 m.m. Hg. braken, hoofdpijn, uraemisch.
43	,,	22/12 20	,, ,,		—	154	—	72	—	—	—	1.6	
44	,,	9/3 21	,, ,,		56	100	—	46.6	—	9.4	—	1.28	Pat. is eenzijdig geopereerd, steenen weggenomen.
47	,,	28/3 21	,, ,,		54	95	—	44.3	—	9.7	—	1.28	
51	,,	23/3 21	,, ,,	N arm	44	77.5	—	36	—	8	—	0.64	geen uraemische verschijnselen meer.
58	,,	10/4 21	,, ,,		60	96	—	44.8	—	15.2	—	1.6	
63	,,	3/5 21	,, ,,	,,	56	93.5	—	43.6	—	12.4	—	1.28	19 April operatie, toestand goed. Bloeddruk 120 m.m. Hg.
69	,,	19/5 21	,, ,,	,,	55	75	76	35	35.5	20	19.5	1.28	algemeene toestand goed, gaat naar huis.
79	,,	15/9 21	,, ,,	,,	81	131	127	61	59.5	20	21.5	2.13	
61	Ver.	25/4 21	Prostaat c.c. + uraemie	—	134	260	268	121	125	13	9	1.6	Secundair hepar c.c. albumen sterk pos. Bloeddruk 185 m.m. Hg.

maal n.l. 9 mg. %; in een volgende analyse (no. 18) werd ook een verhooging van het indicangehalte gevonden.

Uit de cijfers van tabel 9 blijkt, *dat de stijging van het indican later optreedt dan van de reststikstof en het ureum.* Verder zien wij ook weer, indien wij de tabel beschouwen, *dat de vermeerdering van het indican en de niet ureumstikstof niet parallel loopt of in eenige verhouding tot elkaar staat.*

In nevenstaande tabel zijn twee gevallen van *uraemie* samengevoegd, die een *chirurgisch nierlijden* hadden.

Het meest interessant is hierbij geval no. 34, een patient met dubbelzijdige pyurie, tengevolge van calculosis, die sterk uraemisch was. Dezen patient kon ik gedurende een jaar vervolgen, in welk tijdsverloop ik tienmaal zijn bloed analyseerde. In dat jaar werd hij tweemaal geopereerd.

Er werden niersteenen verwijderd. Terwijl er aanvankelijk een sterke retentie bestond van de reststikstof, het ureum en het indican, zien wij hier een geleidelijke daling over de geheele linie.

Dit parallelloopen is des te duidelijker, als wij no. 58 beschouwen, waar een ½ jaar na de eerste analyse, een lichte stijging is opgetreden van de reststikstof, die ook weer gevolgd wordt door het ureum en het indican. Hetzelfde zien wij bij een latere daling en stijging weer.

De niet ureumstikstof bleef het eerste half jaar vrij wel constant, *later trad er een lichte vermeerdering op tot* 21.5 *mg.* %, *terwijl de patient* 1½ *jaar daarna toch nog in goeden toestand is.*

Met de eerste daling van de absolute waarden kregen wij een verbetering van den algemeenen toestand. De uraemische verschijnselen verdwenen en de patient kon tenslotte het ziekenhuis verlaten en weer zijn gewone bezigheden verrichten.

Bij dit geval loopen dus de klinische verschijnselen parallel met de dalingen en stijgingen van de absolute cijfers.

Na de laatste analyse op 15.9.21 onttrok de patient zich aan verder onderzoek. In April 1923 verrichtte hij nog steeds zijn werk.

Gevallen van eclampsie.

Er werden 26 analyses van 17 gevallen van eclampsie verricht. Van deze 17 gevallen stierven er drie, de overige genazen.

De reststikstof en het ureum bij de eclampsiën.

Deze gevallen kunnen wat hun reststikstof en ureumgehalte betreft, verdeeld worden in drie groepen.

1°. de gevallen met normale cijfers voor de reststikstof en het ureum.

2°. de gevallen met normale reststikstof en verhoogd ureum.

3°. de gevallen met verhoogde reststikstof en ureum.

In tabel 11 zijn de gevallen van de 1*e groep* samengevoegd.

Het zijn alle gevallen, die genezen zijn, met normale cijfers voor bijna alle waarden. Slechts eenmaal vonden wij een lichte verhooging van het ureumcijfer volgens de xanthydrolmethode bepaald, n.l. bij no. 74 en een keer een lichte toename van de niet-ureumstikstof tot 18.6 mg. % n.l. bij no. 76.

In tabel 12 is een geval vermeld van de 2*e groep*.

Deze patiente genas. Behalve het ureumcijfer is alles normaal. De xanthydrolmethode gaf bij no. 41 een normaal cijfer voor het ureum.

In tabel 13 zijn de gevallen van de 3*e groep* samengevoegd.

Tabel 11.

Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		+ niet UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		
26	X 14	$^{17}/_{11}$ 20	dreigende eclampsie	melkdieet	26	39.8	—	18.6	—	7.4	—	0.16	oedemen alb. van 12 $^0/_{00}$ gedaald op 6$^0/_{00}$
46	Z. W.	$^{23}/_{2}$ 21	eclampsie p. part....	,,	29	38	30.5	17.7	14.2	11.3	14.8	0.1066	160 m.m. Hg. aanvallen, alb. sterk pos. $^{19}/_{3}$ 21 hersteld, 160 m.m. Hg.
73	V.P.O.	$^{29}/_{5}$ 21	eclampsie	water en melk	29	40.7	33.5	19	15.6	10	13.4	0.213	Sectio caesarea, 180 m.m. Hg. Esbach 1$^0/_{00}$.
74	,,	$^{30}/_{5}$ 21	,, ...	,,	36	48	51	22.4	23.8	13.6	12.2	niet verhoogd	
76	,,	$^{5}/_{6}$ 21	,, ...	,,	40	46.7	46	21.8	21.4	18.2	18.6	niet verhoogd	
53	v. Br.	$^{26}/_{3}$ 21	,, ...	melkdieet	29	45.7	32	21.4	14.9	7.6	14.1	0.064	aanvallen 135 m.m. Hg. Esbach 4 $^0/_{00}$. Sectio caesarea, $^{26}/_{4}$ 21 hersteld.
33	F. G.	$^{29}/_{11}$ 20	,, ...	,,	31.8	42	—	19.6	—	12.2	—	0.064	weinig urine, aanvallen.
35	,,	$^{30}/_{11}$ 20	,, ...	,,	26.7	42.2	—	19.7	—	7	—	0.064	
37	,,	$^{5}/_{12}$ 20	,, ...	,,	25.1	32.5	17	15.2	7.9	9.9	17.2	—	18/1/21 hersteld.
81	K.d.G.	$^{7}/_{11}$ 21	,, ...	druppelclysma	31	39.6	30	18.5	14	12.5	17	niet verhoogd	aanvallen alb. sterk pos. $^{3}/_{12}$ 21 hersteld.
40	Hav.	$^{6}/_{1}$ 21	,, ...	melkdieet	33.3	39.6	—	18.5	—	14.8	—	0.213	aanvallen.

Tabel 12.

Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		+ niet UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		
41	J. B.	$^{3}/_{2}$ 21	eclampsie	melkdieet	33.3	62.3	47.5	29	22	4.3	11.3	niet verhoogd	aanvallen 1 $^0/_{00}$ alb. 165 m.m. Hg.
42	,,	$^{4}/_{2}$ 21	,, ...	2 × 24 uur vichywater	38	60	54	28	25	10	13	0.08	$^{22}/_{2}$ 21 hersteld.

Tabel 13. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloorazijnzuurfiltraat.	OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		
27	Hoe.	22/11 20	puerperale eclampsie	—	48	63	—	29.5	—	18.5	—	0.213	vele aanvallen.
30	,,	23/11 20	,, ,,	—	68.3	120	—	56	—	12.3	—	0.64	weinig donkere urine, alb. sterk pos.
31	,,	25/11 20	,, ,,	—	180	365	—	170	—	10	—	1.6	25/11 30 gr. urine,
54	Va. B.	25/3 21	eclamp. puerp. immin.	water en melk	113.6	200	215	93	100	20.6	13.6	0.64	28/11 20 in coma *overleden.* parametritis febris puerperalis 165 m.m. Hg. 26/3 21 *overleden.*
82	Kl. J.	29/11 21	eclampsie	veel water	68	119.5	110	55.7	51	12.3	17	0.32	aanvallen. Bloeddruk 170 m.m. Hg
83	,,	30/11 21	,, ...	—	86	152.9	155	71.5	72.3	14.5	13.5	1.28	32 0/00 alb. weinig urine.
32	P. H.	26/11 20	,, ...	gemengd	58.8	115	—	54	—	4.8	—	0.64	*overleden* 6/12 21. 7 aanvallen gehad. 23/12 20 hersteld
39	Y. 14	27/12 20	dreig-eclampsie	water en melk	48	77	—	36	—	12	—	0.32	13/12 alb. negatief.
55	T.v.W.	29/3 21	,,	vichywater	41	64	53	30	24.7	11	16.3	—	alb. 10 0/00 210 m.m. Hg.
57	G.	4/4 21	eclampsie??	water en melk	52	85	77	39.6	36	12.4	16	niet verhoogd	aanvallen 212 m.m. Hg. hersteld 27/4 21.
62	d.v.B.	20/4 21	eclampsie	—	42	59	58.8	27.5	27.4	14.5	14.6	—	aanvallen, 175 m.m. Hg. sectie caesarea
67	v.B.K.	12/5 21	,, ...	druppelclysma met glucoseoplossing	42	59	59	27.5	27.5	14.5	14.5	0.16	hersteld 20/5 '21. aanvallen 235 m.m. Hg. alb. meer dan
68	,,	13/5 21	,, ...	idem + vichy per os.	43	64.5	53	30	24.7	13	18.3	0.128	12 0/00, waarschijnlijk chron. nephritis hersteld 4/7 21.

In deze groep vinden wij vooreerst 3 gevallen, die overleden zijn. Daarnaast zijn zes gevallen vermeld die genazen.

Wij vinden bij *de overleden gevallen* een verhooging van de reststikstof en het ureum. De eclampsie nu geeft meestal geen verhooging van deze cijfers. *De oorzaak van de vermeerdering van deze waarden bij de overleden gevallen is waarschijnlijk òf in een nierafwijking òf in een anurie gelegen.*

Bij 2 van de 3 gevallen konden door sectie de nieren worden nagegaan. Beide hadden een oligurie en daarnaast werden nierafwijkingen gevonden, die hieronder nader beschreven worden.

Wat de cijfers aangaat, vinden wij

bij no. 27 naast de reststikstof- en ureumvermeerdering een verhooging van de niet ureumstikstof met normaal indicangehalte. Bij de volgende analyses vinden wij een toename van de verschillende cijfers alleen de niet ureumstikstof daalt en komt in normale grenzen.

De urinehoeveelheid van deze patiente bedroeg op 25.11.20 slechts 30 gr. Deze urine was zeer donker van kleur, en bevatte veel eiwit, korrelcylinders en leucocyten.

Bij de sectie werd een *acute parenchymateuse nephritis* gevonden en verder parenchymateuse degeneratie van lever, nieren, en pancreas, bloedingen in lever, pleura en milt. Verder was er nog o. a. een slikpneumonie en hydrops van de zachte hersenvliezen en van de hersenzelfstandigheid.

De oorzaak van de sterke toename van de reststikstof, het ureum en het indican is bij dit geval niet in de eclampsie maar in de acute nephritis met oligurie gelegen.

Bij het tweede overleden geval (no. 82—83) zien wij weer de verschillende stikstofproducten verhoogd; bij de volgende analyse vinden wij een nieuwe stijging van de cijfers, alleen de niet ureumstikstof heeft voor de xanthydrolwaarde een daling.

De urinehoeveelheid van deze patiente was zeer gering, sterk geconcentreerd en donker van kleur. — Het eiwitgehalte bedroeg 32 ‰. De Bloeddruk was 170 m.m. Hg. Door eivliessteek werd de graviditeit van zes maanden afgebroken op 30 Nov. 1921. Het eiwitgehalte daalde tot 3 ‰. Op 6 Dec. 1921 succombeerde de patiente.

Bij de sectie werden er *secundaire schrompelnieren* gevonden en een hypertrophisch vettig gedegeneerd hart, endocarditis verrucosa et ulcerosa chronica van de mitralis, hydrothorax, ascites, hydropericard en longoedeem.

Ook hier vinden wij voor de hooge waarde van de absolute cijfers een verklaring in de nierafwijking. — Niet in de eclampsie maar in de secundaire schrompelnieren is de oorzaak van de sterke vermeerdering der absolute cijfers gelegen.

Het derde overleden geval no. 54 heeft ook weer voor alles verhoogde getallen, alleen een normale xanthydrol-niet-ureumstikstof.

De urine van deze patiente bevatte veel albumen. De bloeddruk was 165 m.m. Hg. Er werd van deze patiente geen sectie verricht.

Bij de zes gevallen die genezen zijn uit deze groep, treffen wij bij twee gevallen een verhoogd indicangehalte aan en bij drie andere gevallen een verhooging van de niet ureumstikstof met een maximum van 18.3 mg. % bepaald met xanthydrolmethode.

Uit deze drie tabellen wordt dus bevestigd, dat *bij de gevallen van eclampsie de reststikstof en het ureum gewoonlijk niet verhoogd worden gevonden en dat deze waarden geen wegwijzing kunnen geven voor de prognose.*

Bij de gevallen van eclampsie die succombeeren, vinden wij naast de eclampsie oligurie en nierafwijkingen, die de oorzaak van de verhooging van de stikstofproducten zijn.

De niet-ureumstikstof bij de eclampsiën.

De niet-ureumstikstof vinden wij zooals uit tabel 11, 12 en 13 blijkt, slechts zelden verhoogd en dan nog maar weinig. Deze verhoogingen vindt men zoowel bij de genezen als bij de overleden gevallen. Het maximumcijfer van de vermeerdering is 20.6 mg. %. *Uit de grootte van de niet-ureumstikstof is dus bij de gevallen van eclampsie geen gevolgtrekking te maken.*

Het indicangehalte bij de eclampsien.

De vermeerdering van het indicancijfer wordt ook zelden aangetroffen; enkele malen zien wij de toename zoowel bij de genezen als bij de overleden gevallen. (Zie tabel 13). *Een aanwijzing voor de prognose hebben wij hier dus in het indicancijfer niet.*

Verder is er geen parallelisme of verhouding vast te stellen tusschen het indicangehalte en de niet-ureumstikstof.

Uit de absolute cijfers is dus voor de gevallen van eclampsie geen conclusies te trekken.

Andere ziektegevallen.

Ik ging vervolgens nog bij eenige andere ziektebeelden de absolute waarden van de verschillende retentieproducten na.

Vooreerst 2 gevallen van *pseudouraemie*, vermeld in tabel 14.

Beide genazen; alle cijfers zijn normaal, alleen de niet-ureumstikstof van no. 15 is verhoogd n.l. 19 m.g. %.

In tabel 15 vinden wij 3 gevallen van *chronische nephritis* vermeld.

Tabel 14. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat.	OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		
15	v. Pr.	25/10 20	pseudo-uraemie	N arm	31	26	—	12	—	19	—	0.128	hypertensie, hersteld.
48	La.	10/3 21	„ „	melk	27	34	—	16	—	11	—	niet verhoogd	hypertensie met eclamptische aanvallen albuminurie hersteld.

Tabel 15. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		
5	V. O.	7/10 20	chron. nephritis	N arm	25	27	—	12	—	13	—	0.128	retinitis albumin. hypertensie. 2 *jaar later overleden*; laatste maanden oedemen.
70	M.	25/5 21	„ „	„	50	80Amb.	80	37	37	13	13	0.64	neuroretinitis alb., 220 m.m. Hg., *overleden* 5 Aug. '21.
25	C.	15/11 20	chron.nephritis. + gedecompens aortainsuff.	koolhydraten geen eiwitten weinig vocht	79	153	—	71	—	8	—	0.32	oedemen, vocht in thorax bdz. oligurie alb. sterk + 18 Nov. '20 *overleden.*

Tabel 16. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		
29	Bo.	19/11 20	arteriosclerosis renum incipiens	gemengd	34	38	—	18	—	16	—	0.091	140 m.m. Hg. spoor albumen.
101	„	2/12 22	„ „	„	34	—	45.7	—	21.3	—	12.7	—	Pat in April 1923 in goeden toestand.
86	Jo	10/2 22	tabes + nephro-sclerose.....	N arm	106	167	166.5	78	77.5	28	28.5	1.28	is in ziekenhuis.
88	„	28/2 22	„ „	„	62	89.7	84	42	39	20	23	0.32	„ „ „
95	„	6/11 22	„ „	„	60.6	93.7	96	43.6	45	17.4	16	1.28	in April 1923 toestand matig goed.

Tabel 17. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		+ UN niet		Indican in trichloorazijnzuurfiltraat	OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		
6 72	T. Eng.	8/10 20 30/5 21	pyelitis ..... Dubbelzijdige cystennier + diabetes	gemengd	45	64.4	—	30	—	15	13	—	hersteld.
				N arm	124	233	237.6	109	111	15		3.2	retinitis diabet. 2½ ‰ alb., 220 m.m. Hg., 2 à 3 maanden later *overleden.*

Bij no. 5 vinden wij normale cijfers. De patiente overleed twee jaar later.

Bij no. 70 en 25 vinden wij alles verhoogd, behalve de niet-ureumstikstof. Beide patienten overleden.

Wij vinden hier dus weer geen parallelisme of verhouding tusschen het indican en de niet-ureumstikstof.

Tabel 16 bevat 5 analyses van twee patienten met *sclerosis renum.*

Hierbij valt op, dat bij no. 86 in Februari 1922 een verhooging van de niet ureumstikstof aanwezig is, terwijl in April 1923 de toestand van de patient nog matig goed is. Bij dezen patient vinden wij een daling van de niet-ureumstikstof evenals van de andere stikstofproducten. Bij de laatste bepaling vinden wij weer een stijging voor het ureum en indican.

De aanvankelijk sterk verhoogde cijfers voor alle stikstofproducten deden een letaal verloop verwachten, de patient was echter in April 1923 *in matig goeden toestand.*

Tabel 17 bevat 2 gevallen, met verschillende ziektebeelden.

Deze beide gevallen hebben verhoogde reststikstof en ureumwaarden, naast een normale niet-ureumstof. no. 6 is beter geworden, no. 72 is overleden.

In tabel 18 heb ik de analyses in eenige sera en punctievloeistoffen vermeld.

In de punctievloeistoffen wordt hier, mits terzelfder tijd ontnomen, iets meer gevonden voor de reststikstof en het ureum.

Het indicangehalte is of gelijk of lager dan in het serum.

Tabel 18.

Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. vloeistof.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Soort vloeistof	RN	+ U		+ UN		niet UN		Indicanin trichloor-azijnzuur-filtraat
						Brl	X	Brl	X	Brl	X	
12	de H.	18/10 20	Struma, cirrhosis hepatis, nephritis, lues, uraemie	Serum	79	149	—	70	—	9	—	0.213
13	„	18/10 20	„ „ „	ascitesvocht	81	153	—	71.5	—	10	—	0.08
18	de H.	27/10 20	„ „ „	Serum	134	243	258	113	120	21	14	0.32
19	„	27/10 20	„ „ „	ascitesvocht	140	259.6	—	121.1	—	18.9	—	0.32
20	Kr.	28/10 20	Secund. schrompeln. + uraemie	transudaat uit thorax	125	226	—	105.5	—	19.5	—	0.64
23	„	10/11 20	„ „ „	serum	170	325	—	151.6	—	18.4	—	3.2
24	„	10/11 20	„ „ „	transudaat uit thorax	191.5	401.8	—	188	—	3.5	—	3.2
16	Br.	27/10 20	Genuine schrompeln. + uraemie	Serum	169	306	291	143	136	26	33	1.28
17	„	27/10 20	„ „ „	axites vocht	175	362	—	169	—	6	—	0.64

De niet-ureumstikstof is in de punctievloeistof soms veel lager.

CONCLUSIES.

Bij het onderzoek van de in dit hoofdstuk opgesomde gevallen bleek dus:

1°. dat de absolute reststikstof- en ureumwaarden niet altijd een voldoende indicator zijn om de naaste toekomst der patienten met niet-chirurgische nierziekten te voorspellen. Speciaal ziet men dat somtijds bij patienten met weinig verhoogde reststikstof en ureumwaarden de doodelijke uraemie niet lang op zich laat wachten. (Tabel 8 no. 9, 64, 10, 52).

Bij wijze van uitzondering ziet men echter ook gevallen met een zeer hooge reststikstof en ureum, die langeren tijd in goede conditie blijven (tabel 16 no. 86).

2°. dat het ureumgehalte eerder verhoogd is dan het reststikstofcijfer.

3°. dat aan de absolute grootte van de niet-ureumstikstof geen zekere prognostische waarde is toe te kennen.

4°. dat men uit een lage niet-ureumstikstof alleen — niet tot een gunstige prognose kan besluiten. De ongunstige afloop kan toch spoedig volgen.

5°. dat een hooge niet-ureumstikstof een ernstige prognose geeft

voor de naaste toekomst. Dit symptoom heeft echter betrekkelijk weinig waarde, omdat het slechts zelden voorkomt. De meeste doodelijke uraemien hebben een normale niet-ureumstikstof.

6°. dat bij de onderzochte gevallen het indicangehalte eerst later verhoogd was dan het ureumcijfer.

7°. dat de toename van het indicangehalte meestal parallel loopt met de vermeerdering van de reststikstof en het ureum.

8°. dat het indicangehalte normaal kan zijn, terwijl de reststikstof en het ureum verhoogd is.

9°. dat de vermeerdering van het indicangehalte en de niet-ureumstikstof niet parallel loopt en dat er ook geen bepaalde verhouding tusschen deze cijfers bestaat.

HOOFDSTUK V.

Over de verhouding van de verschillende producten der stikstofretentie in het serum bij verschillende ziekten.

Aan het slot van het vorige hoofdstuk hebben wij gezien, dat wij in de absolute cijfers voor reststikstof, ureum en indican niet steeds voldoende aanwijzing voor de prognose kunnen vinden. Ik heb mij daarom afgevraagd, of misschien in de onderlinge verhouding van de verschillende producten der stikstofretentie iets naders voor de prognose te vinden was, en wel speciaal voor de gevallen met lage cijfers voor reststikstof en ureum, waarbij toch spoedig een uraemische dood volgde.

Ik berekende met dat doel de volgende verhoudingen:

$$\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}} \qquad \frac{\text{Indican}}{\text{RN}} \qquad \frac{\text{Indican}}{\text{niet } \overset{+}{\text{UN}}}.$$

In tabel 6 zijn de cijfers neergeschreven voor deze verhoudingen bij de gevallen met gezonde nieren.

De schommeling in deze getallen is daarbij als volgt:

$\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$ { broomloogmethode: 49.5—70.5 gemiddeld 59.
xanthydrolmethode: 57.5—64.5 gemiddeld 61.

$\frac{\text{Indican}}{\text{RN}}$ 0.25—0.48

$\frac{\text{Indican}}{\text{niet } \overset{+}{\text{UN}}}$ { broomloogmethode: 0.49—1.42.
xanthydrolmethode: 0.64—1.25.

De cijfers voor de verschillende verhoudingen schommelen nogal sterk; alleen voor de verhouding $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$ volgens de xanthydrolmethode bepaald is dit verschil geringer.

Wij zullen daar dus iets aan de gemiddelde waarde hebben. *Wij kunnen dus van te voren wel zeggen, dat het wenschelijk is de verhouding* $\frac{\overset{+}{U}N}{RN}$ *met de ureumwaarde volgens de xanthydrolmethode te bepalen.*

De opgave, die door de verschillende onderzoekers voor de *normale verhoudingen* worden gegeven, loopen nogal ver uiteen.

Vooreerst de verhouding $\frac{\overset{+}{U}N}{RN}$.

In het algemeen kunnen wij zeggen, dat deze verhouding geen constante waarde heeft, maar schommelt binnen tamelijk wijde grenzen.

Is het ureumgehalte laag, dan kan deze verhouding dalen onder 50 %; ligt het ureumcijfer aan de bovengrens van het normale, dan vindt men een vrij sterke stijging van het procentencijfer. Methodiek, voeding, beweging, wateruitscheiding zijn eenige factoren, die invloed op deze grensbepaling uitoefenen.

Volhard geeft voor deze verhouding als normale bovengrens 50—60 %, Strausz 75 %, Bang, Obermayer, Popper, Knack, P. v. Monakow, 50 %, Hohlweg 60.8 %, Widal en Ronchese vinden zelfs tot 80 % bij gezonden.

Over de andere verhoudingen zijn mij geen waarden bekend van andere onderzoekers.

Achtereenvolgens zal ik nu de verhoudingen nagaan bij de *verschillende onderzochte ziektegevallen.*

De verhooging voor de verhouding $\frac{\overset{+}{U}N}{RN}$ was daar soms zeer sterk. Zoo vond ik b.v. in een serum (no. 36) en ook in een transudaat (no. 24) zelfs 98 %, terwijl in verschillende sera waarden gevonden worden, die om 95 % schommelden.

De meeste dezer cijfers waren berekend op de broomloogureumstikstof.

Berekenen wij uit de ureumstikstof volgens de xanthydrolmethode bepaald het verhoudingsgetal ten opzichte van de reststikstof, dan zien wij, dat het verhoudingscijfer nu eens hooger dan

weer lager is, dan bij berekening uit de ureumstikstof volgens de broomloogwaarde bepaald.

Wij vinden als maximum bij de berekening met de xanthydrolwaarde 98 % n.l. in serum no. 36; met de broomloogbepaling is het maximum ook 98 % n.l. in een transudaat no. 24.

Dat de verhoudingsgetallen berekend uit de xanthydrolwaarden soms hooger zijn, ligt in het in Hoofdstuk III behandelde feit, dat in eenige sera met de xanthydrolmethode meer werd gevonden.

Ook bij de pathologische toestanden is de schommeling in de cijfers sterk. *Deze schommeling nu is afhankelijk van het ziektebeeld.*

Gevallen van schrompelnier.

In tabel 19 zijn de gevallen van schrompelnier vermeld.

Bij deze gevallen zien wij, dat de verhouding $\frac{\overset{+}{U}N}{RN}$ nu eens hoog, dan weer laag is.

Waarin is hiervoor een verklaring te zoeken?

Beschouwen wij daartoe nader deze ziektegevallen.

Geval no. 64 en no. 85 waren patienten met schrompelnieren, die beide klinisch denzelfden gunstigen indruk maakten. No. 64 zag er zelfs blozend uit, zoodat niet een zoo ernstig nierlijden vermoed werd, als uit het verdere verloop bleek te bestaan.

Beide patienten hadden netvliesbloedingen en een zeer hoogen bloeddruk n.l. no. 64 280 m.gr. no. 85 240 mgr. m.m. Hg.

Bij no. 64 vinden wij de absolute waarden voor de RN en $\overset{+}{U}$ licht verhoogd, bij no. 85 liggen deze waarden in normale grenzen. Het verhoudingscijfer $\frac{\overset{+}{U}N}{RN}$ is bij no. 64 hoog, n.l. 82.2, bij no. 85 laag, n.l. 55.1. In het verdere verloop zien wij bij no. 64 de absolute waarden stijgen, de procentverhouding voor $\frac{\overset{+}{U}N}{RN}$ blijft vrijwel constant, terwijl de patiente uraemisch te gronde gaat.

No. 85 is beter geworden en maakt het nog steeds goed.

Bij no. 8 vinden wij ook een lichte verhooging van de absolute

Tabel 19.

Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum. Verhoudingen.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	$\frac{+UN}{RN} \times 100$		$\frac{Ind}{RN} \times 100$	$\frac{Ind}{+ niet\ UN} \times 100$		OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X	
85	d. Vr.	$^{27}/_{12}$ 21	schrompelnier	—	29	35	33	16	15	13	14	0.128	55.1	51.7	0.44	0.98	0.91	netvliesbloedingen. Bloeddruk 240 m.m. Hg., toestand in April 1923 goed.
64	Ba.	$^{6}/_{5}$ 21	,, ...	N arm	42.5	75	—	35	—	7.5	—	0.32	82.2	—	0.75	4.2	—	netvliesbloedingen, hoofdpijn, braken, dorst, polyurie. 280 m.m. Hg. $\frac{1}{2}$ 0/00 alb., heeft herhaaldelijk zwangerschap-nieren gehad.
66	,,	$^{12}/_{5}$ 21	,, ...	,,	53	90	—	42	—	11	—	1.28	79	—	2.41	11.8	—	
80	,,	$^{20}/_{9}$ 21	,, ...	,,	—	82	80.5	38.2	37.5	—	—	—	—	—	—	—	—	
84	,,	$^{10}/_{12}$ 21	,, + uraemie	,,	134.5	241	258	112	120	22.5	14.5	2.13	83.4	89	1.58	9.5	14.7	*overleden uraemisch* $^{28}/_{12}$ 21.
8	d. V.	$^{13}/_{10}$ 20	genuine schrompelnier ..	melkdieet	39	54	—	25	—	14.	—	0.071	64	—	0.18	0.5	—	Bloeddruk 210 m.m. Hg. fundus geen afwijkingen. Albumen pos. gegranul. cylinders, $^{28}/_{10}$ ontslagen, later aan *apoplexie overleden.*
9	H.	$^{14}/_{10}$ 20	,, ,, ..	,,	31	57	—	27	—	4	—	0.128	87	—	0.41	3.2	—	Bloeddruk 240 m.m. Hg., rechts neuritis optica. 9 Jan. 1921 *uraemisch overleden.*
10	Sch.	$^{14}/_{10}$ 20	arterioscl. schrompelnier .		47.3	82	—	38.2	—	9.1	—	0.213	81	—	0.45	2.34	—	57 j., zeer hooge Bloeddruk, 26 Nov. 1920 *uraemisch overleden.*
28	Be.	$^{21}/_{11}$ 20	secund. schrompelnier ..	gemengd	49	75	—	35	—	14	—	0.213	71.5	—	0.43	1.5	—	250 m.m. Hg.; 1 nier was weggenomen wegens steen, andere nier ook steen en pyonephrose, Jan. 1922 *uraemisch overleden.*
75	v.d.B.	$^{2}/_{6}$ 21	schrompelnier	—	45	61	—	28	—	17	—	0.32	62.2	—	0.71	1.88	—	Hooge Bloeddruk, beetje eiwit cylinders, zeer vermoeid, geen hoofdpijn of braken.
77	,,	$^{8}/_{6}$ 21	,, ...	—	30	39	42	18	19	12	11	0.213	60	63.2	0.71	1.78	1.94	toestand in April 1923 goed.
52	Sch.	$^{23}/_{2}$ 21	schrompelnier	gemengd	73	132	—	61.6	—	12	—	verhoogd	84.5	—	—	—	—	Juli '21 *overleden*, hyaline en gekorrelde cylinders.
96	v.d.K.	$^{6}/_{11}$ 22	genuine schrompelnier ..	N arm	37.3	57	53.7	26.6	25	10.7	12.3	—	71.5	67	—	—	—	retinitis albuminurica 240 m.m. Hg., in April 1923 goed.
99	Bl.	$^{22}/_{11}$ 22	arterioscl. schrompelnier	gemengd	32.6	51.2	41.7	23.8	19.4	8.8	13.2	—	73.2	59.5	—	—	—	hypertensie, motorische aphasie gehad in April 1923 toestand goed.

ureumwaarde met een RN gehalte, gelegen aan de normale bovengrens. Het procentencijfer is laag n.l. 64. De patient werd in goeden toestand uit het ziekenhuis ontslagen en stierf later aan een apoplexie, dus niet uraemisch.

Bij no. 9 vonden wij hetzelfde als bij no. 8, wat de absolute waarden betreft n.l. een normale RN 31 mg. % met een licht verhoogd ureumgehalte 57 mg. %, maar daarnaast een hoog procentencijfer n.l. 87. Deze patient overleed ongeveer 3 maanden later uraemisch.

Bij no. 10 vinden wij een lichte verhooging van de R.N. en de $\frac{+}{U}$-waarde n.l. resp. 47.3 en 82 mg. % met een sterke verhooging van het procentencijfer n.l. 81. Deze patiente overleed 6 weken later uraemisch in coma.

Bij no. 28 zien wij RN en $\frac{+}{U}$ iets verhoogd n.l. 49 en 75 mg. %, de verhouding echter is niet veel boven de gemiddelde normale waarde gelegen, n.l. 71.5. De patient had één nier en stierf in Januari 1922 uraemisch, dus $1^1/_4$ jaar na deze analyse.

Bij no. 75 zien wij de aanvankelijke verhooging van de $\frac{+}{RN}$ en het U dalen, terwijl de verhouding laag blijft n.l. 62.2 en 60. Deze patient is beter geworden en is nog steeds goed.

No. 52 heeft een sterke verhooging van de absolute cijfers en van het verhoudingsgetal n.l. 84.5 en sterft uraemisch.

Bij no. 96 is er een lichte verhooging van het ureumgehalte naast een normale reststikstof; het verhoudingsgetal is iets verhoogd n.l. 71.5, indien men berekend naar de ureumwaarde met de broomloogmethode bepaald. Berekent men de verhouding met het xanthydrolcijfer, dan is de absolute ureumwaarde ook iets verhoogd, de verhouding echter is dan normaal, n.l. 67.

No. 99 heeft ook weer een normale RN. n.l. 32.6 mg. % met een zeer weinig verhoogd ureumcijfer n.l. 51.2 mg. % volgens de broomloogmethode. De verhouding hierop berekend is matig verhoogd, n.l. 73.2. Bepaalt men echter het ureumgehalte met de xanthydrolmethode dan is het ureumgehalte normaal n.l. 41.7 mg. % en de verhouding ook n.l. 59.5. In April 1923 maakt deze patient het nog steeds goed.

Het is opmerkelijk, dat bij de hier onderzochte patienten met schrompelnieren, die een hoog procentencijfer hebben voor de verhouding

$\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$, *terwijl de absolute waarden voor RN en* $\overset{+}{U}$ *aanvankelijk niet of niet sterk verhoogd zijn, de dood uraemisch volgt binnen enkele maanden.* Bij no. 28 is de verhooging van het verhoudingsgetal slechts weinig. Deze patient overleed 1¼ jaar na deze analyse uraemisch. Het aantal gevallen is echter veel te gering om hieruit een conclusie te kunnen trekken. *Indien echter juist zou blijken, dat de patienten met lage absolute waarden voor reststikstof en ureum, maar een hoog procentencijfer voor* $\frac{\overset{+}{UN}}{RN} \times 100$, *binnen eenige maanden succombeeren, zouden wij in de bepaling van dit verhoudingsgetal een waardevolle aanwijzing voor de prognose bij de schrompelnieren kunnen vinden.* Verder onderzoek zal dit evenwel eerst moeten vaststellen.

Voor de verhouding $\frac{\text{Indican}}{\text{RN}}$ nam ik als normale bovengrens 0.5.

Wij vinden dan in tabel 22 deze verhouding slechts verhoogd bij geval no. 64 en 75.

Bij geval no. 64 vinden wij, bij verergering van den toestand van de patiente, deze verhouding stijgen; wij vinden n.l. 0.75, 2.41, 1.58, terwijl daarnaast het indicangehalte is, 0.32, 1.28, 2.13 mg. % en het reststikstofgehalte 42.5, 53, 134.5 mg. %. De relatieve toename loopt hier dus niet parallel op, met de vermeerdering van de absolute cijfers.

Bij geval no. 75 vinden wij 0.71 voor de verhouding $\frac{\text{Ind.}}{\text{RN}}$ naast een indicancijfer van 0.32 mg.% en een reststikstofgetal van 45 mg.%. In de volgende analyse (no. 77) zijn de absolute cijfers in normale grenzen gekomen n.l. voor de RN 30 mg. % en voor het indicangehalte 0.213 mg. %, terwijl het relatieve indicancijfer, uitgedrukt door de verhouding $\frac{\text{Indican}}{\text{RN}}$ hetzelfde is gebleven, n.l. 0.71.

De relatieve indicanvermeerdering houdt hier dus langer aan, dan de absolute.

Deze patient (no. 75) werd beter en maakt het in April 1923 dus ± 2 jaar later nog steeds goed.

Bij deze twee patienten geeft dus de verhouding $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$ *een beter beeld van den toestand dan de verhouding* $\frac{Ind.}{RN}$.

Voor de verhouding $\frac{\text{Indican}}{\text{niet } \overset{+}{\text{UN}}}$ heb ik als maximum waarde gevonden bij

de normale gevallen ± 1.4. Beschouwen wij nu 1.5 als normale bovengrens, dan zien wij bij de gevallen van schrompelnier, dat deze verhouding ver overschreden wordt bij de gevallen, die binnen korten tijd uraemisch sterven, terwijl het absolute indican- en het niet-ureumstikstofgehalte of een van beide, normaal kan zijn.

Bij no. 75 en 77 zien wij ook deze verhouding verhoogd, n.l. 1.88 en 1.78, terwijl de patient toch beter wordt. De verhouding blijft hier ook nog verhoogd na daling van de absolute cijfers van reststikstof, ureum en indican, evenals de verhouding $\frac{\text{Indican}}{\text{RN}}$. De verhouding $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$ is bij dit geval normaal en geeft hier dus een beter beeld van de toestand voor het stellen van de prognose.

Verder kunnen wij nog opmerken, dat de verhouding $\frac{\textit{Indican}}{\overset{+}{\textit{niet UN}}}$ *bij de gevallen, die stierven, lag boven 2,uitgezonderd bij no. 28. De mogelijkheid bestaat natuurlijk, dat een stijging van het verhoudingscijfer voor* $\frac{\textit{Indican}}{\overset{+}{\textit{niet UN}}}$ *boven 2 een infauste prognose beteekent.*

Wij zien verder dat de stijging van het verhoudingsgetal $\frac{\text{Ind.}}{\overset{+}{\text{niet UN}}}$ niet parallel loopt met de stijging van de absolute cijfers voor deze twee stikstofproducten.

De verhouding $\frac{\text{Indican}}{\overset{+}{\text{niet UN}}}$ drukt in de gevallen no. 9 en 10 een relatieve verhooging uit van het indicangehalte ten opzichte van de niet-ureumstikstof; dit komt niet tot uiting in de verhouding $\frac{\text{indican}}{\text{RN}}$, deze is n.l. lager dan 0.5. Er bestaat bij deze twee gevallen wel een relatieve verhooging van het ureumgehalte ten opzichte van de reststikstof, terwijl beide patienten korten tijd later uraemisch te gronde gaan.

De verhouding $\frac{\text{Ind.}}{\overset{+}{\text{niet UN}}}$ geeft hier dus in eenige gevallen een prognostische aanwijzing.

Gevallen van uraemie.

In tabel 20 vinden wij de cijfers vermeld, voor de verhoudingen van de gevallen van *uraemie*, die een schrompelnier tot voorlooper hebben gehad.

Tabel 20. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum. Verhoudingen.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloorazijnzuurfiltraat	$\frac{+UN}{RN} \times 100$		$\frac{Ind}{RN} \times 100$	$\frac{Ind}{+ niet\ UN} \times 100$		OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X	
1	Br.	27/9 20	Genuine schrompelnier + uraemie	melkdieet	118	212	—	99	—	19	—	1.28	84	—	1.08	6.75	—	42 j. oedemen, ascites, Esbach 3 °/₀₀ gluc + aceton + retenitis albuminurica bdz. + luetische veranderingen aan netvliesperiferie WR 0.8 pos.
16	,,	27/10 20																
12	de H.	18/10 20	struma, cirrhosis, hepatis nephritis, lues, uraemie ..	,, ,, gemengd	169 79	306 149	291 —	143 70	136 —	26 9	33 —	1.28 0.213	84.5 88.5	80.6 —	0.75 0.27	4.92 2.36	3.87 —	10 Nov. 1920 *overleden.* WR. 0.6 pos. urine veel alb. Bloeddruk
18	,,	27/10 20																130 m.m. Hg. Pat is geopereerd wegens struma.
71	Co.	26/5 21	,, ,, ,, ,, uraemie	N arm	134 214	243 413	258 411	113 193	120 192	21 21	14 22	0.32 3.2	84.5 90.2	90 90	0.23 1.49	1.52 15.2	2.28 14.5	28/10 20 *overleden,* uraemisch. vorig jaar nephrectomie wegens steen + bloeding. Kortademig, misselijk, bleek, gespannen pols.
92	B.	17/3 22	,, ...		236	447	454	208.6	211.8	27.4	24.2	0.32	88	89.5	0.13	1.17	1.32	Bloeddruk meer dan 250 m.m. Hg., neuroretinitis alb. 15 °/₀₀ alb. 21 *Maart* 1922 *overleden.*
23	K.	10/11 20	sec. schrompeln. + uraemie	N arm	170	325	—	151.6	—	18.4	—	3.2	89	—	1.88	17.4	—	rechts papillitis oedemen. WR. neg. 165 m.m. Hg. *overleden* 18 *Nov.* 1922.
36	U. X.	4/12 20	Genuine schrompelnier + uraemie	melkdieet	318	650	669	303	312	15	6	6.4	95.2	98	2.01	42.6	106.6	220 m.m. Hg. alb. 5 °/₀₀, neuritis optica, *overleden* 4/12 20.
97	Dr.	22/11 22	uraemie, genuine schrompelnier	gemengd	129	250	253.6	116.6	118	12.4	11	—	90.5	91.5	—	—	—	voor 15 j. voor het eerst eiwit in graviditeit.

De verhouding $\frac{+UN}{RN}$ *wordt bij deze gevallen steeds verhoogd gevonden.*

Wij zien verder dat bij deze gevallen de absolute waarden voor reststikstof en ureum vrij sterk schommelen (n.l. RN tusschen 1.3 en 3.1 gr. p. Liter, U tusschen 2,5—6.69 gr. per Liter), terwijl de verhoudingsgetallen niet zoover uit elkaar liggen n.l. tusschen 84 en 95.2.

De getallen door v. Monakow gepubliceerd zijn in overeenstemming met mijn resultaten. Hij vond bij 16 analyses van uraemische patienten de verhouding $\frac{+UN}{RN}$ varieeren tusschen 77.6—89. (RN 1.2—3.3 gr. per Liter. U 2.1—6.7 gr. per Liter).

Von Monakow bepaalde de reststikstof volgens de Kjeldahl-methode na onteiwitting met uranylacetaat, het ureum volgens de ureasemethode.

Gruat en Rathery vonden voor de verhouding $\frac{+UN}{RN}$ veel lagere waarden bij de patienten met uraemie. Zij bepaalden de RN volgens de Kjeldahl-methode, na onteiwitting met trichloorazijnzuur, het ureum met de xanthydrolmethode.

Hunne cijfers voor de verhouding $\frac{+UN}{RN}$ bij eenige uraemiën waren: 53—89—46—79—61—76—89.

Bij de gevallen met een laag verhoudingsgetal vonden zij een zeer hooge niet ureumstikstof. Bij de 7 genoemde gevallen was de niet ureumstikstof resp.: 24.4 mgr.—15.4 mgr.—60.7 mgr.—16.2 mgr.—88.4 mgr.—34.2 mgr.—19 mgr. per 100 c.c. serum.

De schommeling in de absolute cijfers voor reststikstof en ureum waren ook veel sterker n.l. voor RN van 0.5 gr. tot 2.3 gr. per Liter en voor ureum van 0.6 gr. tot 3.3 gr. per Liter.

Laudat vond bij 15 gevallen van uraemie met een laag niet-ureumstikstofcijfer hooge waarden van de reststikstof en het ureum. De RN n.l. tusschen 1 en 2,8 gr. per Liter, het ureum tusschen 2 en 5.8 gr. per Liter. Berekenen wij uit zijn cijfers de verhouding $\frac{+UN}{RN}$

dan vinden wij, dat deze ook hoog is n.l. tusschen 85.5 en 95.5.

Bij drie gevallen met een niet-ureumstikstof, die het dubbele van het normale bedroeg, vond hij voor de reststikstof waarden tusschen 2.8 en 4 gr. per Liter, voor het ureum cijfers tusschen 5.5 en 8.3 gr. per Liter. De verhouding $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$ hieruit berekend, schommelt tusschen 91 en 94.

P. Carnot, P. Gerard en F. Rathery, vonden bij uraemische patienten voor de RN cijfers tusschen 0.71 en 2.7 gram per Liter, voor de ureumstikstof cijfers tusschen 0.4 en 2.66 gr. per Liter. Berekenen wij weer hieruit de verhouding $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$, dan vinden wij getallen tusschen 43 en 91. Ook hier zien wij weer de lage cijfers voor de verhouding bij eenige gevallen, die een hooge niet ureumstikstof hebben. Zij hebben echter daarnaast gevallen met een hooge niet-ureumstikstof (580 mgr., 560 mgr. per Liter) en toch een hoog verhoudingsgetal (79, 82.5).

De meeste hunner gevallen hebben een hoog verhoudingsgetal voor $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$.

Wij vinden dus ook bij de andere onderzoekers meestal hooge cijfers voor de verhouding $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$ *bij de uraemische patienten, die overlijden.*

De verhouding $\frac{\text{Indican}}{\text{RN}}$ is niet overal verhoogd.

Bij geval no. 12 en 18 vinden wij een geringe stijging van de absolute indicanwaarde tegen het eind van het leven, terwijl de verhouding $\frac{\text{Ind.}}{\text{RN}}$ daarentegen iets daalt en in normale grenzen blijft.

Ook bij no. 92 is de verhouding $\frac{\text{Ind.}}{\text{RN}}$ normaal, terwijl het absolute indicancijfer iets verhoogd is.

De verhouding $\frac{\text{Ind}}{\overset{+}{\text{niet UN}}}$ ligt behalve bij geval no. 18 berekend naar de broomloogmethode, en bij geval no. 92 boven 2.

In tabel 21 vinden wij de gevallen van *uraemie* vermeld, die een chirurgisch nierlijden tot voorlooper hebben gehad.

Bij no. 34 zien wij de verhouding $\frac{\overset{+}{U}N}{RN}$ na de operatie dalen en in vrijwel normale grenzen komen; de oorzaak van den uraemischen toestand wordt daar weggenomen.

De verhouding $\frac{Ind}{RN}$ is overal sterk verhoogd. Deze daalt niet parallel met de absolute hoeveelheid van het indican en de reststikstof.

De verhouding $\frac{Ind}{\text{niet } \overset{+}{U}N}$ is ook overal sterk verhoogd. Er is wel een daling hierin waar te nemen, toch ligt de laagste waarde nog ver boven 2.

Gevallen van eclampsie.

In tabel 22 zijn eenige gevallen van *eclampsie* vermeld, die overleden zijn.

Wij zien hier een verhoogde verhouding voor $\frac{\overset{+}{U}N}{RN}$ zoowel berekend op de broomloog- als op de xanthydrolwaarde.

Deze patienten hadden naast de eclampsie ernstige nierafwijkingen, zooals uit de sectieverslagen bleek. (Zie vorige hoofdstuk). *De hooge verhoudingscijfers vinden hierin hun verklaring.*

De verhouding $\frac{Indican}{RN}$ is niet steeds sterk verhoogd.

De verhouding $\frac{Indican}{\text{niet } \overset{+}{U}N}$ ligt boven 2, kort voor den dood.

Tabel 23 bevat de genezen gevallen van *eclampsie*, die een normale waarde voor de verhouding $\frac{\overset{+}{U}N}{RN}$ hebben, berekend naar broomloogwaarde voor ureum.

Wij vinden in deze tabel gevallen van eclampsie met verhoogde absolute waarden voor RN en $\overset{+}{U}$ n.l. No, 62, 67, 68, die een normaal verhoudingsgetal hebben voor $\frac{\overset{+}{U}N}{RN}$.

De verhouding $\frac{Ind}{RN}$ is bij enkele gevallen iets verhoogd.

Tabel 21. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum. Verhoudingen.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	$\frac{+UN}{RN} \times 100$		$\frac{Ind}{RN} \times 100$	$\frac{Ind}{+ \text{ niet UN}} \times 100$		OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X	
34	Sw.	$^{29}/_{11}$ 20	dubbelzijdige pyarie calculosis uraemie	gemengd	243	498	—	232	--	11	—	6.4	95.5	—	2.63	58,1	—	suf. braken, uraemisch.
38	,,	$^{7}/_{12}$ 20	,, ,, ,,		148.4	301	—	140	—	8.4	—	3.2	94	—	2.15	38.1	—	95 m.m. Hg. uraemisch, braken hoofdpijn
43	,,	$^{23}/_{12}$ 20	,, ,, ,,		—	154	—	72	—	9.4	—	1.6	—	—	—	—	—	
44	,,	$^{9}/_{2}$ 21	,, ,, ,,		56	100	—	46.6	—	—	—	1.28	83	—	2.28	13.6	—	Pat. is eenzijdig geopereerd, steenen weggenomen.
47	,,	$^{23}/_{2}$ 21	,, ,, ,,		54	95	—	44.3	—	9.7	—	1.28	82	—	2.37	13.2	—	
51	,,	$^{23}/_{3}$ 21	,, ,, ,,	N arm	44	77.5	—	36	—	8	—	0.64	82	—	1.45	8	—	geen uraemische verschijnselen meer.
58	,,	$^{10}/_{4}$ 21	,, ,, ,,	,,	60	96	—	44.8	—	15.2	—	1.6	75	—	2.67	10.5	—	
63	,,	$^{8}/_{5}$ 21	,, ,, ,,	,,	56	93.5	—	43.6	—	12.4	—	1.28	78	—	2.28	10.3	—	19 April operatie, toestand goed. Bloeddruk 120 m.m. Hg.
69	,,	$^{19}/_{5}$ 21	,, ,, ,,	,,	55	75	76	35	35.5	20	19.5	1.28	63.6	64.5	2.32	6.4	6.58	algemeene toestand goed; gaat naar huis.
79	,,	$^{15}/_{9}$ 21	,, ,, ,,	,,	81	131	127	61	59.5	20	21.5	2.13	75.5	73.5	2.63	10.7	9.9	
61	Ver.	$^{25}/_{4}$ 21	Prostaat c.c. + uraemie .	—	134	260	268	121	125	13	9	1.6	90.2	93.2	1.19	12.3	17.8	secundair hepar c.c. albumen sterk pos. Bloeddruk 185 m.m. Hg.

Tabel 22. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum. Verhoudingen

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	$\frac{+UN}{RN} \times 100$		$\frac{Ind}{RN} \times 100$	$\frac{Ind}{+ \text{ niet UN}} \times 100$		OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X	
27	Hoe	$^{22}/_{11}$ 20	puerperale eclampsie	—	48	63	—	29.5	—	18.5	—	0.213	61.5	—	0.44	1.15	—	vele aanvallen venepunctie, alb. sterk pos. weinig donkere urine. $^{25}/_{11}$ 30 gr. urine.
30	,,	$^{23}/_{11}$ 20	,, ,, ,,	—	68.3	120	—	56	—	12.3	—	0.64	82	—	0.93	5.2	—	
31	,,	$^{25}/_{11}$ 20	,, ,, ,,	—	180	365	—	170	—	10	—	1.6	94.4	—	0.89	16	—	*overleden* $^{26}/_{11}$ 20 in coma.
54	Var.B.	$^{25}/_{3}$ 21	eclampsie puerper. imminens	water en melk	113.6	200	215	93	100	20.6	13.6	0.64	82	88.5	0.57	3.1	4.7	parametritis febris puerperalis, 165 m.m. Hg. $^{26}/_{3}$ 21' *overleden.*
32	Kl. J.	$^{29}/_{11}$ 21	eclampsie	veel water	68	119.5	110	55.7	51	12.3	17	0.32	82	75	0.47	2.6	1.88	aanvallen. Bloeddruk 170 m.m. Hg, 32 $^{0}/_{00}$ alb. weinig urine.
83	,,	$^{30}/_{11}$ 21	,, ...	—	86	152.9	155	71.5	72.3	14.5	13.5	1.28	83	84.2	1.49	8.8	9.5	*overleden* $^{6}/_{12}$ '21.

Tabel 23. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum. Verhoudingen.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	+ UN / RN × 100		Ind / RN × 100	Ind / (+ niet UN) × 100		OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X	
33	F. G.	29/11 20	eclampsie	melkdieet	31.8	42	—	19.6	—	12.2	—	0.064	61.5	—	0.20	0.52	—	aanvallen, weinig urine.
35	„	30/11 20	„	„ „	26.7	42.2	—	19 7	—	7	—	0.064	74	—	0.24	0.91	—	
37	„	3/12 20	„	„ „	25.1	32.5	17	15.2	7.9	9.9	17.2	—	60.5	31.5	—	—	—	18/1 '21 hersteld.
40	Hav.	6/1 21	„	„ „	33.3	39.6	—	18.5	—	14.8	—	0.213	55.5	—	0.63	1.44	—	aanvallen.
46	Z. W.	25/2 21	eclampsie post part.	„ „	29	38	30.5	17.7	14.2	11.3	14.8	0.1066	61	49	0.36	0.94	0.72	aanvallen alb. sterk pos., 160 m.m. Hg. 19/3 '21 hersteld.
62	d.v.B.	26/4 21	eclampsie	—	42	59	58.8	27.5	27.4	14.5	14.6	—	65.5	65.1	—	—	—	aanvallen, 175 m.m. Hg., sectio caesarea.
67	V.B.K.	12/5 21	„	druppelclysma met glucoseoploss.	42	59	59	27.5	27.5	14.5	14.5	0.16	65.5	65.5	0.38	1.1	1.1	20/5 '21 hersteld. aanvallen, 235 m.m. Hg. alb. meer dan 12 0/00. waarschijnlijk chron. nephritis,
68	„	13/5 21	„	id. + vichy per os	43	64.5	53	30	24.7	13	18.3	0.128	69.7	57.5	0.29	0.98	0.7	4/7 '21 hersteld.
73	V.P.O.	29/5 21	„	water en melk	29	40.7	33.5	19	15.6	10	13.4	0.213	65.5	53.8	0.73	2.13	1.59	sectio caesarea 18e m.m.Hg., Esbach 1 0/00.
74	„	30/5 21	„	„ „ „	36	48	51	22.4	23.8	13.6	12.2	niet verh.	62	66	—	—	—	
76	„	5/6 21	„	vichywater en druppelclysma	40	46.7	46	21.8	21.4	18.2	18.6	niet verh.	54.5	53.5	—	—	—	
81	K.d.G.	7/11 21	„	druppelclysma	31	39.6	30	18.5	14	12.5	17	niet verh.	59.5	45	—	—	—	aanvallen, alb. sterk pos. 3 Dec. '21 hersteld.

De verhouding $\frac{\text{Ind}}{\text{niet } \overset{+}{\text{UN}}}$ wordt slechts éénmaal verhoogd gevonden.

In tabel 24 vinden wij de genezen gevallen van *eclampsie*, samengevoegd, die een verhoogd cijfer voor de verhouding $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$ hebben, berekend naar de ureumwaarde met de broomloogmethode bepaald.

Opmerkelijk is, dat in de laatste 5 gevallen in deze tabel vermeld, de verhouding $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$ *normaal is, indien wij voor de berekening het ureumgetal gebruiken, dat de xanthydrolmethode geeft.*

Naast de verhoogde verhoudingsgetallen voor $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$ wordt in deze tabel zoowel een verhoogd reststikstof- èn ureumgehalte aangetroffen, als alleen een verhoogd ureumcijfer; daarnaast zijn er echter gevallen bij, die een normale reststikstof- en ureumwaarde hebben.

Het $\frac{\text{Ind}}{\text{RN}}$ gehalte wordt eenige malen licht verhoogd gevonden.

Ook de verhouding $\frac{\text{Indican}}{\text{niet } \overset{+}{\text{UN}}}$ vinden wij eenige malen boven 2 niettegenstaande den gunstigen afloop.

Waarschijnlijk zullen wij dus bij de gevallen van eclampsie voor de prognose eenige waarde kunnen hechten aan de verhouding $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$ *mits berekend op de xanthydrolwaarde voor ureum.*

Andere ziektegevallen.

Tabel 25 vermeldt de cijfers van 2 gevallen van *pseudouraemie*. De verhoudingen zijn hier alle normaal.

In tabel 26 zijn samengevoegd de gevallen van *chronische nephritis*.

De verhouding $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$ *is bij de gevallen, die korten tijd na deze analyse overleden zijn, verhoogd.*

Tabel 24. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum. Verhoudingen.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	+ UN / RN × 100		Ind / RN × 100	Ind / (+ niet UN) × 100		OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X	
32	P. H.	$^{26}/_{11}$ 20	eclampsie	gemengd	58.8	115	—	54	—	4.8	—	0.64	92	—	1.08	13.3	—	7 aanvallen gehad, urine, weinig albumen, $^{13}/_{12}$ alb. negatief, 22 Dec. '20 hersteld.
39	Y 14	$^{27}/_{12}$ 20	dreigende eclampsie	water en melk	48	77	—	38	—	12	—	0.32	75	—	0.67	2.66	—	210 m.m. Hg., alb. 10 $^0/_{00}$.
26	X 14	$^{17}/_{11}$ 20	„ „	melkdieet;	26	39.8	—	18.6	—	7.4	—	0.16	71.5	—	0.61	2.16	—	oedemen, alb. 12 $^0/_{00}$, gedaald op 6 $^0/_{00}$
55	T. v.W	$^{29}/_{3}$ 21	dreigende eclampsie	vichy water	41	64	53	30	24.7	11	16.3	—	73	60	—	—	—	212 m.m. Hg. aanvallen, $^{27}/_{4}$ '21 hersteld.
53	v. Br.	$^{26}/_{3}$ 21	eclampsie	melkdieet	29	45.7	32	21.4	14.9	7.6	14.1	< 0.064	74	51.4	—	—	—	135 m.m. Hg. Esbach 4 $^0/_{00}$, aanvallen. Sectio caesarea, $^{26}/_{4}$ '21 hersteld.
57	G.	$^{4}/_{4}$ 21	eclampsie ? ?	water en melk	52	85	77	39.6	36	12.4	16	niet verh.	76	69	—	—	—	
41	J. B.	$^{3}/_{2}$ 21	eclampsie	melkdieet	33.3	62.3	47.5	29	22	4.3	11.3	niet verh.	87.5	66	—	—	—	aanvallen, urine: 1 $^0/_{00}$ alb. 165 m.m. Hg,
42	„	$^{4}/_{2}$ 21	„	2 × 24 uur vichywater	38	60	54	28	25	10	13	0.08	74	66	0.21	0.8	0.61	$^{22}/_{2}$ '21 hersteld.

Tabel 26. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum. Verhoudingen.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	+ UN / RN × 100		Ind / RN × 100	Ind / (+ niet UN) × 100		OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X	
5	v. O.	$^{7}/_{10}$ 20	chron. nephritis	N arm	25	27	—	12	—	13	—	0.128	48	—	0.51	0.98	—	retinitis album. hypertensie, *overleden*, 2 jaar later, Pat. had laatste maanden oedemen.
25	C.	$^{15}/_{11}$ 20	chron. nephritis gedecomp. aorta-insuff.....	koolhydraten geen eiwitten weinig vocht	79	153	—	71	—	8	—	0.32	90	—	0.405	4	—	oedemen, vocht in thorax bdz. oligurie alb. sterk pos. gekorrelde cylinders leucocyten erythrocyten, 18 Nov. '20 *overleden.*
70	M.	$^{25}/_{5}$ 21	chron. nephritis	N arm	50	80 Amb.	80	37	37	13	13	0.64	74	74	1.28	4.92	4.92	oedemen, 62 j., Esbach ½ $^0/_{00}$, retenitis alb. bloeddruk 220 m.m. Hg., *overleden* 5 Aug. 1921.

Tabel 25. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum. Verhoudingen.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	$\frac{+UN}{RN} \times 100$		$\frac{Ind}{RN} \times 100$	$\frac{Ind}{+ \text{ niet UN}} \times 100$		OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X	
15	V. Pr.	25/10 20	pseudouraemie	N arm	31	26	—	12	—	19	—	0.128	38.7	—	0.413	0.67	—	hypertensie, hersteld.
48	La	10/3 21	„	melk	27	34	—	16	—	11	—	niet verhoogd	59	—	—	—	—	hypertensie met eclamptische aanvallen albuminurie, hersteld.

Tabel 27. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum. Verhoudingen.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	$\frac{+UN}{RN} \times 100$		$\frac{Ind}{RN} \times 100$	$\frac{Ind}{+ \text{ niet UN}} \times 100$		OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X	
29	Bo.	19/11 20	arteriosclerosis renum incipiens	gemengd	34	38	—	18	—	16	—	0.091	53	—	0.267	0.568	—	140 m.m. Hg. spoor albumen.
101	„	2/12 22	„ „ „	„	34	—	45.7	—	21.3	—	12.7	—	—	62.6	—	—	—	Pat. in goeden toestand in April 1923.
86	Jo	10/2 22	tabes + nephrosclerose	N arm	106	167	166.5	78	77.5	28	28.5	1.28	73.5	73	1.20	4.57	4.5	is in ziekenhuis.
88	„	28/2 22	„ „ „	„	62	89.7	84	42	39	20	23	0.32	68	63	0.516	1.60	1.39	„ „ „
95	„	6/11 22	„ „ „	„	60.6	93.7	96	43.6	45	17.4	16	1.28	72	73.5	2.11	7.36	8	in April 1923 toestand matig.

Tabel 28. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. serum. Verhoudingen.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Voeding	RN	+ U		+ UN		niet + UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	$\frac{+UN}{RN} \times 100$		$\frac{Ind}{RN} \times 100$	$\frac{Ind}{+ \text{ niet UN}} \times 100$		OPMERKINGEN.
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X	
6	T.	8/10 20	pyelitis	gemengd	45	64.4	—	30	—	15	—	—	66.5	—	—	—	—	genezen.
72	Eng.	30/3 21	Dubbelzijdige cystennier + diabetes	N arm dieet	124	233	237.6	109	111	15	13	3.2	88	89.5	2.58	21.3	24.6	Bloeddruk 120 m.m. Hg. 55 j. retinitis diabetica, 2½ °/₀₀ albumen bloeddruk 220 m.m. Hg., *overleden* 2 à 3 maanden later.

Geval no. 5 is eerst na twee jaar overleden; alle verhoudingen waren in 1920 nog normaal.

De verhouding $\frac{\text{Indican}}{\text{RN}}$ is bij de andere twee gevallen in een geval normaal, in het andere verhoogd.

De verhouding $\frac{\text{Indican}}{\text{niet } \overset{+}{\text{UN}}}$ ligt bij deze beide gevallen boven 2.

Tabel 27 vermeldt de cijfers van de patienten met *nephrosclerose*.

Geval no. 29 — 101 heeft in 1920 normale verhoudingen. Twee jaar later is de verhouding $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$ nog normaal. De toestand van den patient is goed.

Bij geval no. 86 vinden wij ondanks de hooge absolute waarden procentsgewijs slechts een geringe verhooging van het verhoudingsgetal $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$. Een jaar later is deze patient nog in leven.

De verhouding $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$ *geeft hier dus beter den juisten toestand weer, dan de absolute cijfers en ook beter dan de verhoudingen* $\frac{Ind}{RN}$ *en* $\frac{Ind}{\text{niet } \overset{+}{UN}}$ *die beide sterk verhoogd zijn.*

Van de gevallen in tabel 28 vermeld, vinden wij bij no. 72 een verhooging voor de verhouding $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$, $\frac{\text{Ind}}{\text{RN}}$ en $\frac{\text{Ind}}{\text{niet } \overset{+}{\text{UN}}}$ bij no. 6 is de verhouding $\frac{\overset{+}{\text{UN}}}{\text{RN}}$ normaal.

De prognose is hierbij door de verhouding $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$ *juist uitgedrukt, zooals het verdere verloop bewijst.*

In tabel 29 zijn ten slotte de cijfers vermeld voor de verschillende verhoudingen in sera en punctie vloeistoffen.

Tabel 29. Bepalingen uitgedrukt in mg. per 100 c.c. vloeistof. Verhoudingen.

No.	Naam	Datum	Diagnose	Soort vloeistof	RN	+ U		+ UN		+ niet UN		Indican in trichloor-azijnzuur-filtraat	$\frac{+UN}{RN} \times 100$		$\frac{Ind}{RN} \times 100$	$\frac{Ind}{+ niet UN} \times 100$	
						Brl	X	Brl	X	Brl	X		Brl	X		Brl	X
12	de H.	$^{18}/_{10}$ 20	struma, cirrhosis, hepatis, nephritis,	serum	79	149	—	70	—	9	—	0.213	88.5	—	0.27	2.36	—
13	,,	$^{18}/_{10}$ 20	lues, uraemie	ascites vocht	81	153	—	71.5	—	10	—	0.08	88.5	—	0.09	0.8	—
18	de H.	$^{27}/_{10}$ 20	,, ,,	serum	134	243	258	113	120	21	14	0.32	84.5	90	0.23	1.52	2.28
19	,,	$^{27}/_{10}$ 20	,, ,,	ascites vocht	140	259.6	—	121.1	—	18.9	—	0.32	86.5	—	0.22	1.69	—
20	Kr.	$^{28}/_{10}$ 20	secund. schrompeln. + uraemie	transudaat uit thorax	125	226	—	105.5	—	19.5	—	0.64	84	—	0.51	3.28	—
23	,,	$^{10}/_{11}$ 20	,, ,, ,,	serum	170	325	—	151.6	—	18.4	—	3.2	89	—	1.88	17.	—
24	,,	$^{10}/_{11}$ 20	,, ,, ,,	transudaat uit thorax	191.5	401.8	—	188	—	3.5	—	3.2	98	—	1.67	9.15	—
16	Br.	$^{27}/_{10}$ 20	Genuine schrompeln. + uraemie	serum	169	306	291	143	136	26	33	1.28	84.5	80.6	0.75	4.92	3.87
17	,,	$^{27}/_{10}$ 20	,, ,, ,,	acsites vocht	175	362	—	169	—	6	—	0.64	91.5	—	0.36	10.6	—

De verhouding $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$ is in de punctievloeistoffen of gelijk of hooger dan in de sera.

De verhouding $\frac{Ind}{RN}$ is meestal lager in de punctievloeistoffen dan in de sera, evenals de verhouding $\frac{Ind}{\text{niet } \overset{+}{UN}}$.

CONCLUSIES.

Uit de berekeningen zijn de volgende conclusies te trekken:

1°. Waarschijnlijk moet aan de verhouding $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$ mits berekend op de xanthydrolwaarde voor ureum, een groote prognostische beteekenis worden toegekend.

2°. Deze prognostische beteekenis is het meest van belang voor de naaste toekomst van de patienten met schrompelnieren.

3°. Indien men bij een patient met schrompelnieren normale of slechts licht verhoogde absolute waarden voor reststikstof en ureum vindt en daarnaast een hoog procentencijfer voor de verhouding $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$, (boven 75 %) zal men de prognose waarschijnlijk infaust moeten stellen en den doodelijken afloop binnen eenige maanden moeten verwachten.

4°. Ook voor de eclampsiën heeft de bepaling van het verhoudingsgetal $\frac{\overset{+}{UN}}{RN}$ waarschijnlijk beteekenis voor de onmiddellijke prognose, mits berekend op de xanthydrolwaarde voor ureum.

5°. De verhouding $\frac{Indican}{RN}$ geeft geen vingerwijzing voor de prognose.

6°. Misschien heeft voor sommige gevallen van schrompelnieren, een stijging van de verhouding $\frac{Ind}{\text{niet } \overset{+}{UN}}$ boven 2 prognostische waarde.

LITERATUUR.

1. Ch. Achard et G. Feuillié: Valeur comparée de l'azote uréique et de l'azote dosé par l'hypobromite de soude dans le sérum sanguin. Compt. Rend. d. l. soc. d. Biol. 1914, Bd 76 blz. 170.
2. Ch. Achard, A. Ribot et A. Leblanc: Sur le dosage de l'urée sanguine par la methode de Fosse en cas de grande hyperazotémie. Compt. Rend. d. l. soc. d. Biol. 1920, Bd 83 blz. 291.
3. L. Ambard: Remarques sur le dosage de l'urée par l'hypobromite de soude. Bull. d. l. soc. d. chimie biolog. 1920, Tome II No. 3.
4. G. Baar: Die Indicanämie. 1922.
5. I. Bang: Mikromethoden zur Blutuntersuchung 1920.
6. I. Barat und G. Hetenyi: Der Reststickstoff im Menschlichen Blut und Gewebe bei Nierenerkrankungen. Deutsch. arch. f. Klin. Mediz. 1922, Bd 138 H. ¾.
7. Biscons et Rouzaud: Taux de l'urée sanguine chez les sujets normaux aux divers moments de la journée. Compt. Rend. d. l. soc. d. Biol. 1920, Bd. 83 blz. 6.
8. Van Bommel van Vloten: Indicanaemie Diss. Amsterdam 1920.
9. Van Bommel van Vloten: De klinische waarde van het bepalen van het indicangehalte in het bloedserum van nierpatienten. Ned. Tijdschr. voor Geneesk. 1920, II blz. 585.
10. P. Brodin: L'azote residuel dans les nephrites. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1920, Bd. 83 blz. 903.
11. P. Brodin et J. Oddo: Modifications de l'equilibre azoté du serum sanguin au cours de l'ictère catarrhal.
12. P. Carnot, P. Gérard et Melle S. Moisonnier: Resultats differents des dosages par l'hypobromite et le xanthydrol chez les grands azotémiques. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1919, Bd. 82 blz. 1136.
13. P. Carnot, P. Gérard et Melle S. Moisonnier: Sur l'azote non ureique du sang. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1919, Bd. 82 blz. 1273.
14. P. Carnot, P. Gérard et F. Rathery: à Propos de l'azote residuel du sang dans les nephrites. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1921, Bd. 84 blz. 83.
15. H. Chabanier et A. de Castro Galhardo: Du rôle de l'azote non

uréique du plasma dans la determination des symptomes urémiques. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1920, Bd. 83 blz. 723.

16. H. Chabanier, C. Lobo—Onell et R. Marquezy: De la signification prognostique des taux de la retention azotée chronique dans le sang. La Presse Medicale 1922, No. 94.
17. A. Chauffard: Physio-Pathologie des insuffisances hepatiques. La Presse Medicale 13 Dec. 1922.
18. E. A. Cohn: Uber das Verhalten des Reststickstoffs im Blute bei Grippe. Zeitsch. f. Klin. Mediz. 1921 No. 92 H. 1/3.
19. D. G. Cohen Tervaert en Dr. E. H. B. van Lier: Eenige mededeelingen over melkdiëet bij slepende nierziekte. Ned. Tijdschr. voor Geneesk. 1916, II blz. 1457.
20. Joh. Feigl: Beiträge zur Kenntnis des Nichtproteinstickstoffs des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. d. gesamte experim. Mediz. 1921, Bd. 12 H ½.
21. Otto Folin and Hsien Wu: A system of Bloodanalysis. The Journ. of Biol. Chemist. 1919, Vol. XXXVIII No. 1.
22. R. Fosse: Origine et distribution de l'urée dans la nature. Application de nouvelles méthodes d'analyse de l'urée basées sur l'emploi du xanthydrol. Annales de l'institute Pasteur 1916 XXX.
23. H. Godlewski: Revue d'actualités. Revue de Medic. 1922 No. 3.
24. G. Gruat et F. Rathery: Les variations de la teneur du sang en azote ureique, azote total et azote residuel chez les urémiques. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1920 Bd. 83 blz. 766.
25. O. Hammersten: Lehrbuch der Physiol. Chemie.
26. G. Hetenyi: Untersuchungen über die harnstoffbildende Tätigkeit der Leber bei Leberkranken. Deutsch Arch. f. Klin. Med. 1922 blz. 138 H. 3/4.
27. Hymans: Nieuwere inzichten over nephritis. Diss. Groningen 1914.
28. O. Klein, Über den Reststickstoffgehalt des Blutes bei arteriosklerotischen Hypertonien. Deutsch arch. f. Klin. Med. 1921 No. 131 H. ½.
29. L. Lichtwitz: Die Praxis der Nierenkrankheiten. 1921.
30. M. Laudat: Le dosage de l'urée dans le sang à l'état normal et du cours des états pathologiques. Resultats comparatifs obtenus par les methodes à hypobromite et du xanthydrol. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1920, Bd. 83 blz. 730.
31. M. Laudat: Etude de techniques dans la determination du rapport azotémique. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1920, Bd. 83 blz. 1023.
32. M. Laudat: Etude comparative de la retention de l'urée et des autres substances azotées dans le sang des brightiques azotémiques. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1921 Bd. 84 blz. 23.
33. W. Mestrezat et Marthe Janet: Dosage de l'urée dans le sang par le xanthydrol. Des conditions experimentales à realiser pour un evaluation rigoureuse. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1920, Bd. 83 blz. 920.

34. P. V. Monakow: Untersuchungen über die Funktion der Niere unter gesunden und krankhaften Verhältnissen. Deutsch. Archiv f. Klin. Med. 1917, Bd. 122—123.
35. P. Morawitz: Blut und Blutkrankheiten. Handb. d. inn. mediz. Mohr u. Stachelin Bd. IV.
36. Albert Morel et George Mouriquaud: Sur une azotémie. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1921, Bd. 84 blz. 195.
37. M. Nicloux et G. Welter: Microdosage de l'urée dans le serum sanguin normal et pathologique. Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1922, Bd. 86 blz. 161.
38. H. Rohonyi und H. Lax—Pest: Über nitrogen-retention und Reststickstoffverteilung in den Geweben bei Niereninsuffizienz. Zeitschr. f. Klin. Mediz. Bd. 93 H. 1/3.
39. M. Rosenberg: Beiträge zur Pathochemie des Reststickstoffs bei Nierenkranken. Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak. Bd. 86—87 H. ½.
40. M. Rosenberg: Welchen Rückschlusz gestattet der Reststickstoffbestimmung des Blutes auf die tattsächliche Stickstoffretention im Körper? Deutsch. Med. Wochensch. 1921, blz. 1488.
41. Schweriner F.: Der Anteil der Polypeptide und Aminosäuren am Reststickstoff des Blutes. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 1920, Bd. 21 H. 1.
42. P. Siguret: L'azote résiduel dans les nephrites chroniques azotémiques. Rev. d. Medicine 1922, No. 5.
43. Snapper en van Bommel van Vloten: Over de methodiek van de quantitatieve indicanbepalingen in het bloedserum. Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1920, 2e Helft No. 2.
44. Snapper u. van Bommel van Vloten: Über quantitative Indicanbestimmungen im Blutserum, Klin. Wochenschrift 1922, No. 15.
45. K. de Snoo: Over het animozuurgehalte van het Bloed. Diss. Utrecht 1920.
46. H. Strauss: Die Nephritiden 1920.
47. A. J. L. Terwen: Een toestel voor de quantitatieve bepaling van kleine hoeveelheden ureum. Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1920, 2e Helft No. 10.
48. R. Uhlmann: Die Semiotische Bedeutung des Reststickstoffs für die Beurteilung der Nierenerkrankungen. Würzburg. Abh. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Mediz. 1920, Bd. 20 H ½. (Ref. Ber. Ges. Phys. 1920).
49. F. Volhard: Erkrankungen der Nieren, des Nierenbeckens und der Harnleiter. Handb. der inn. Mediz. Mohr u. Stachelin Bd. III 2e deel.
50. F. Volhard: Uber Wandlungen in der Nephritislehre. Wiener Med. Wochenschr. 1922, No. 10.
51. A. Weill: L'azotémie 1913.